

KATAMNESTISCHE
UNTERSUCHUNGEN BEI
ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN:

KRANIOSYNOSTOSE
THYREOGLOSSUSZYSTE/-FISTEL
BRANCHIOGENE HALSFISTEL/-ZYSTE
GALLENGANGSATRESIE/-HYPOPLASIE
SPINA BIFIDA

Eine retrospektive Studie

Margarete Rosenhagen

*Duss
München
1984*

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

und

der Kinderchirurgischen Klinik

der Kinderklinik der Universität München

im Dr. von Hauner'schen Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. W.Ch. Hecker

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI
ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN:

KRANIOSYNOSTOSE
THYREOGLOSSUSZyste/-FISTEL
BRANCHIOGENE HALSFISTEL/-Zyste
GALLENANGSATRESIE/-HYPOPLASIE
SPINA BIFIDA

Eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Margarete ROSENHAGEN

aus

Schwäbisch Hall

München 1984

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. J.-D. Murken

Mitberichterstatter: Professor Dr. W.Ch. Hecker

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1984

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A	Einleitung	1
B	Material und Methodik	2
C	Angeborene Fehlbildungen	8
	1. K R A N I O S Y N O S T O S E	8
	1.1 Entwicklungsgeschichte	8
	1.2 Pathogenese	9
	1.3 Pathologische Anatomie	11
	1.4 Eigene Fälle und Diskussion	12
	2. H A L S F I S T E L N / H A L S Z Y S T E N	20
	2.1 THYREOGLOSSUSZYSTEN/-FISTELN (MEDIANE HZ/HF)	20
	2.1.1 Entwicklungsgeschichte	20
	2.1.2 Pathogenese	21
	2.1.3 Pathologische Anatomie	21
	2.1.4 Eigene Fälle und Diskussion	22
	2.2 BRANCHIOGENE HALSFISTELN/-ZYSTEN (LATERALE HF/HZ)	27
	2.2.1 Entwicklungsgeschichte	27
	2.2.2 Pathogenese	29
	2.2.3 Pathologische Anatomie	29
	2.2.4 Eigene Fälle und Diskussion	31
	3. GALLENGANGSATRESIE/-HYPOPLASIE	41
	3.1 Entwicklungsgeschichte	41
	3.2 Pathogenese	42
	3.3 Pathologische Anatomie	43
	3.4 Eigene Fälle und Diskussion	44
	α) Gallengangsatresie	44
	β) Gallengangshypoplasie	51

	Seite
4. SPINA BIFIDA	57
4.1 Entwicklungsgeschichte	57
4.2 Pathogenese	60
4.3 Pathologische Anatomie	64
4.4 Eigene Ergebnisse und Diskussion	68
D Diskussion	110
E Zusammenfassung	133
F Literaturverzeichnis	136

A

E I N L E I T U N G

Trotz der gegenwärtig beachtlichen chirurgischen und intensivmedizinischen Möglichkeiten bedeuten angeborene Erkrankungen immer noch ein schweres Schicksal für den betroffenen Menschen selbst, aber auch für alle Angehörigen, die mit der Betreuung, der Pflege und vor allem mit der Sorge um diese Patienten belastet sind.

Daher suchen immer mehr Eltern fachlichen Rat, um die Geburt eines fehlgebildeten Kindes auszuschließen. In vielen Fällen bekommen sie eine klare Auskunft, weil Ätiologie und Pathogenese der fraglichen Mißbildung bekannt sind, und eine gezielte Beratung und genetische Prävention möglich ist. In diesen Fällen folgt die Krankheit entweder einfachen genetischen Regeln (z.B. Marfan-Syndrom, Phenylketonurie, Hämophilie), oder es sind teratogene Noxen und deren Wirkung eindeutig erwiesen (z.B. Rötelnembryopathie, Thalidomid).

Für eine große Anzahl angeborener Erkrankungen, die meist in die Gruppe der multifaktoriell bzw. polygen entstandenen gehört, sind Genese und Entstehungszeitraum unsicher. Hier müssen viele Untersuchungen und Erfahrungsberichte zusammenkommen, um Gesetzmäßigkeiten und Ursachen herauszufinden.

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen; Vorhandenes soll überprüft und eigene Ergebnisse sollen eingeordnet werden. Dazu werden an einem Kollektiv von 214 Kindern katamnestisch mögliche teratogene Wirkungen und familiäre Vorbelastung untersucht.

Als Material dienten Patienten der Kinderchirurgischen Klinik, wo in den Jahren 1970 - 1974 von insgesamt 13 194 Kindern 214 wegen einer der folgenden Fehlbildungen behandelt wurden:

Kraniosynostose, Thyreoglossuszyste bzw. -fistel, Branchiogene Halsfistel bzw. -zyste, Gallengangsatresie bzw. -hypoplasie sowie Spina bifida.

B

M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

Die Grundlage dieser Arbeit bildet das Krankengut der Kinderchirurgischen Klinik der Universitätskinderklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital (Prof. Dr. W.Ch. Hecker). Dort wurden im Zeitraum von 1970 bis 1974 insgesamt 214 Kinder wegen einer der folgenden angeborenen Fehlbildungen behandelt:

Gruppe I : Kraniosynostose	18
Gruppe II : Mediane Halsfistel bzw. -zyste	33
Gruppe III: Laterale Halsfistel bzw. -zyste	23
Gruppe IV : Gallengangsatresie	16
Gruppe V : Gallengangshypoplasie	6
Gruppe VI : Spina bifida	118
insgesamt	214

Um zur Pathogenese dieser Fehlbildungen Anhaltspunkte zu gewinnen, wurden an 212 Familien (zwei Geschwisterfälle) Fragebögen verschickt (siehe Abb. 1, Seite 3 - 5), wovon 169 beantwortet wurden (79,7%), 15mal kam keine Antwort zurück (7,1%) und in 28 Fällen (13,2%) war die Familie unbekannt verzogen. Besonderes Gewicht wurde auf die Erfassung folgender Parameter gelegt:

- 1.) Familienanamnese (angeborene Krankheiten in der Familie)
- 2.) Schwangerschaftsverlauf (exogene Einflüsse während dieser Zeit)
- 3.) Verlauf früherer Schwangerschaften (Tot- oder Fehlgeburten)
- 4.) Geburtsverlauf (Termin, Menge und Beschaffenheit von Fruchtwasser und Plazenta, Geburtsgewicht)
- 5.) Alter der Eltern
- 6.) Perinatale Mortalität

**KINDERPOLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Direktor: Professor Dr. med. H. Spleess

 8 München 2, _____
 Pettenkoferstraße 8a

Fernsprecher:

Vermittlung 5 99 41

oder Durchwahl 59 94

Sehr geehrte,

Ihr war in der Kinderchirurgischen Klinik der Universität im Dr.v.Haunerschen Kinderspital zur Behandlung

Gemeinsam mit Herrn Prof.Dr.Hecker möchten wir heute, um einen besseren Überblick über das Krankheitsbild zu bekommen, einige Fragen an Sie richten und wir bitten Sie sehr herzlich, diese so ausführlich wie möglich zu beantworten. Ihre Antworten sind von größter Wichtigkeit für die Behandlung und Beratung anderer Familien; natürlich unterliegen Ihre Angaben der ärztlichen Schweigepflicht.

1. Gibt es bei Ihnen selbst oder in Ihrer Verwandtschaft noch einmal dieselbe Krankheit ?
 nein ☐ ja ☐ welches Familienmitglied
2. Gibt es andere angeborene Krankheiten ?
 nein ☐ ja ☐ welche Krankheit
 welches Familienmitglied
3. Wieviele Kinder haben Sie außer der Patientin/dem Patienten und wie alt sind diese ? Gibt es angeborene Krankheiten oder Entwicklungsstörungen bei diesen Kindern ?
 1.)
 2.)
 3.)
 4.)
 5.)
4. Sind darunter auch Zwillinge ? nein ☐ ja ☐
5. Wie alt sind Sie und Ihr Ehepartner ?

6. Sind bei Ihnen selbst (den Eltern) Anzeichen einer angeborenen Krankheit bekannt ?

ja, die gleiche ☐ eine andere ☐ Vater ☐
welche Mutter ☐
beide ☐

7. Waren Sie beide immer gesund ?

8. Sind bei Ihnen, dem Vater oder bei Ihnen, der Mutter, Geschwister oder Geschwisterkinder von der gleichen Krankheit befallen?

nein ☐ ja ☐ welche

Anzahl der Geschwister von Ihnen, dem Vater: Brüder ☐ Schwestern ☐

Wieviele Kinder haben Ihre Brüder und Schwestern ?

Anzahl der Geschwister von Ihnen, der Mutter: Brüder ☐ Schwestern ☐

Wieviele Kinder haben Ihre Brüder und Schwestern ?

9. Gibt es in Ihrer Familie eine Verwandtenehe ? nein ☐ ja ☐

10. Sind Sie, die Eltern, untereinander verwandt ? nein ☐ ja ☐

Schwangerschaftsverlauf :

11. Bestanden während der Schwangerschaft Krankheiten ?

z.B. Röteln, Toxoplasmose, Mumps, Masern, Windpocken, Kinderlähmung, Tuberkulose, chronische Infektionen, Gelbsucht etc.

Wenn ja, in welchem Schwangerschaftsmonat ? nein ☐

.....
Krankheit

Monat

12. Wie ist der Name und die Adresse Ihres Haus- oder Frauenarztes, der Sie während der Schwangerschaft betreut hat ?

.....

13. Mußten Sie sich vor oder während der Schwangerschaft einer Untersuchung oder Therapie mit Röntgen- oder anderen Strahlen unterziehen ?

nein ☐ ja ☐ was wurde geröntgt ?

14. Haben Sie während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen ?
z.B. Schmerzmittel, Schlafmittel, Hormone (Pille, Cortison), Mittel gegen Übelkeit, anregende Mittel, Abführmittel

..... nein ☐

15. Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht ? nein ☐

Gelegentlich ☐ bis 10 ☐ bis 20 ☐ Zigaretten pro Tag
bis 30 und mehr ☐

Bis zum 3. Monat ☐ bis zum 6. Monat ☐ ganze Schwangerschaft ☐

16. Tranken Sie Alkohol ? nein ☐ ja ☐
17. Traten im 1. - 3. Monat oder später Blutungen auf ?
Wenn ja, wann ? Monat nein ☐
18. Litten Sie unter besonders starkem Erbrechen ?
Wenn ja, in welchem Monat nein ☐
19. Wissen Sie, wie hoch Ihr Blutdruck während der Schwangerschaft war ?
20. Hatten Sie vor dieser Schwangerschaft
Zyklusstörungen ☐ Fehlgeburten ☐ Totgeburten ☐
Wann ? nein ☐
21. Bestand eine Blutgruppenunverträglichkeit ? nein ☐ ja ☐

Geburtsverlauf :

22. War die Geburt termingerecht ?
zu spät ☐ um wieviel
zu früh ☐ um wieviel
23. Ihr wieviertes Kind war die Patientin/der Patient ?
War es eine Zwillingsgeburt ? nein ☐ ja ☐
24. Normalgeburt ☐ Kaiserschnitt ☐
Zangengeburt ☐ andere Besonderheiten
25. Fruchtwasser : Menge normal ☐ zu viel ☐ zu wenig ☐

Ich bedanke mich sehr herzlich für Ihre Mitarbeit und verbleibe
mit freundlichen Grüßen

J. D. Murken

Prof. Dr. J. D. Murken

In drei Fällen wurde der Fragebogen unvollständig beantwortet; es handelt sich dabei um Waisenkinder, deren Pflegeeltern zu wenige anamnestiche Angaben machen konnten.

Dort, wo sich bei Familienmitgliedern eine angeborene Krankheit - oder sogar dieselbe wie bei dem Patienten - fand, wurde erneut, speziell befragt und daraus der Stammbaum angefertigt. (Sieben dieser speziellen Fragebögen wurden nicht beantwortet).

Es folgt eine Definition der in der Arbeit verwendeten Begriffe (Tabelle 1).

Begriff	Definition
Fehlgeburt, Abort	Ende der Schwangerschaft vor der 28. Woche
Totgeburt, intrauteriner Fruchttod	Intrauterines Absterben des Feten jenseits der 28. Woche
Frühgeburt	Geburtstermin zwischen der 29. und der 38. Woche
Übertragung	Überschreiten des errechneten Geburtstermins um 14 Tage oder mehr
Hydramnion	Vermehrung des Fruchtwassers auf mehr als 2000 ml
Oligohydramnion	Pathologische Verminderung der Fruchtwassermenge (Normalwert etwa 1000 ml)
Grünes mekoniumhaltiges Fruchtwasser	Entstanden durch vorausgegangenen intrauterinen Sauerstoffmangel mit folgendem Mekoniumabgang (z.B. Überalterung oder Insuffizienz der Plazenta)
Perinatale Mortalität	Tod des Kindes nach der 28. Schwangerschaftswoche oder vor dem achten Tag post partum

Tabelle 1: Definition der verwendeten Begriffe
(nach PSCHYREMBEL 1973 und SCHMIDT-MATTHIESEN 1975)

Für die Stammbäume in den einzelnen Kapiteln wurden folgende Symbole verwendet:

	männlich
	weiblich
	Proband
 	Anzahl männlicher oder weiblicher Individuen
	Abort
	Geschlecht unbekannt
 	Krankheitsträger
	Ehepaar
	verstorben
	Verwandtenehe
  	Zwillinge

C

ANGEBORENE FEHLBILDUNGEN:

1. KRANIOSYNOSTOSE

1.1 Entwicklungsgeschichte

Im Gegensatz zur Schädelbasis, welche enchondral verknöchert, entstehen die Deckknochen des übrigen Neurokraniums desmal, d.h. unmittelbar aus dem mesenchymalen Grundgewebe.

Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Deckknochen voneinander durch schmale bindegewebige Nähte (Suturæ) getrennt. An den Treffpunkten von mehr als zwei Knochen sind die Nähte zu den Fontanellen erweitert. Die auffälligste von ihnen, die große Fontanelle, liegt am Treffpunkt der beiden Stirn- und Scheitelbeine (Abb. 2/3).

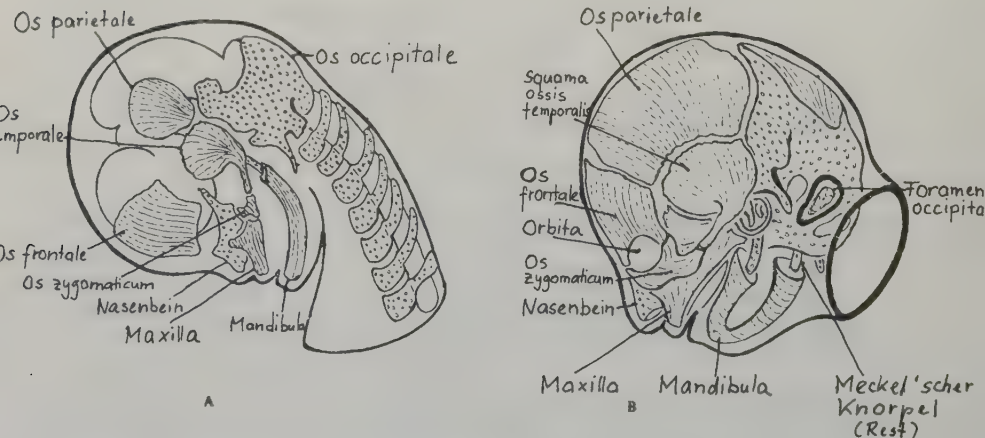


Abb. 2: Schädelverknöcherung:

A) bei einem drei Monate alten Fetus

B) bei einem fünf Monate alten Fetus

Gestrichelte Knochen verknöchern desmal und mit Ringen gezeichnete chondral.

Entnommen aus: RAZEK, 1978

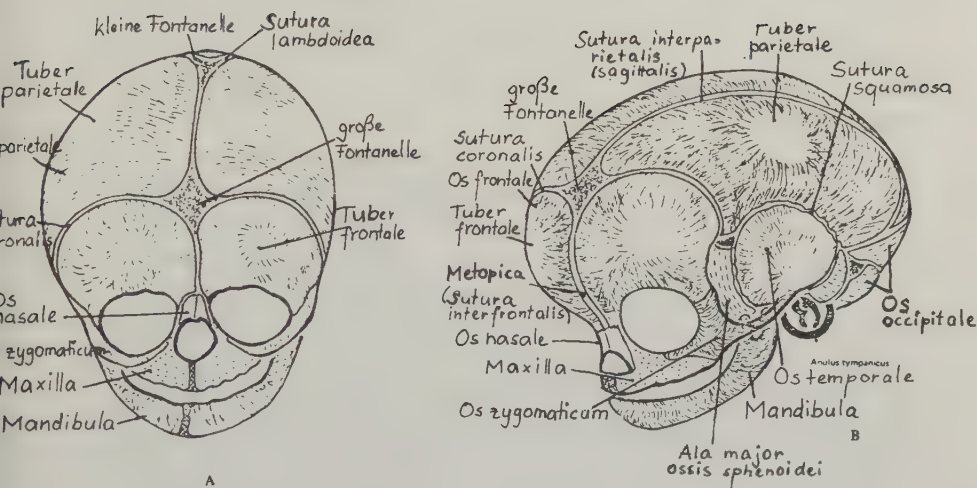


Abb. 3: Der Schädel eines Neugeborenen:
 A) frontale Ansicht
 B) seitliche Ansicht
 Entnommen aus: RAZEK, 1978

1.2 Pathogenese

Die Schädelknochen wachsen im Bereich der Suturae, welche normalerweise erst nach abgeschlossenem Wachstum im Erwachsenenalter verknöchern.

Nach der bereits von VIRCHOW 1851 vertretenen Theorie entsteht die Kraniosynostose (Kraniosostenose) durch den praematuren Verschluß einer oder mehrerer Schädelnähte. Bei verknöchelter Naht ist ein Wachstum dann nur noch parallel und nicht mehr senkrecht zur Naht möglich. Daraus resultieren die typischen Schädelformen (siehe 1.3 Pathologische Anatomie, Seite 11). Ein entscheidender Einblick in die Pathogenese der praematuren Synostose ist damit nicht verschafft. Einige Autoren bezweifeln außerdem die VIRCHOW'sche Auffassung (SCHÖNENBERG 1967, MÜKE 1972)

aufgrund von Beobachtungen, die sowohl ausgeprägte Dyscephalien bei offenen Schädelnähten, wie auch Nahtsynostosen ohne entsprechende Deformitäten zeigten (REYNER 1924, GÜNTHER 1931, DOERR 1949, GREWEL 1949, JAENSCH 1952, GROSS 1956/57, SCHMIDT 1963).

MÜKE (1972) erklärt die Kraniosynostose folgendermaßen: (Zitat) "Die praemature Synostose entsteht durch ein Druckdefizit im Schädelinneren über eine Minderung der Spannung der Schädelkapsel. Eine pathologische Schädelform entsteht, wenn die Spannungsminderung der Schädelkapsel nicht gleichmäßig, sondern in deren verschiedenen Bezirken unterschiedlich erfolgt. Spannungsverschiebungen in der Schädelkapsel erklärt man sich durch eine veränderte Basis. Veränderte Spannungsverhältnisse in der Schädelkapsel können dazu führen, daß Nähte ihr Wachstum einstellen, andere Nähte ihr Wachstum intensivieren. Eine veränderte Schädelform ist das Ergebnis... Die neurologische Symptomatik ist zum großen Teil hirndruckunabhängig. Als Ursache ist eine gleichzeitige Fehlentwicklung des Hirns anzusehen..."

Auch mit dieser Erklärung der Pathogenese bleibt die Ätiologie und vor allem der Determinationszeitraum unklar.

Neben der Theorie einer lokalen Nahtschädigung durch Entzündungen (Rickettsiosen, Lues, Nahttraumen, Stoffwechselstörungen, endokrine Störungen, Störungen des Nahtbindegewebes (PARK und POWERS 1920, GREIG 1926, SIMMONS und PEYTON 1947, MÜKE 1972) werden genetische (ANDERSSON 1977) und intrauterin wirksame Faktoren (SCHÖNENBERG 1967, MÜKE 1972, ANDERSSON 1977, McQUEEN und UDVARHELYI 1979) diskutiert.

1.3 Pathologische Anatomie

Es ergeben sich charakteristische Schädelformen:

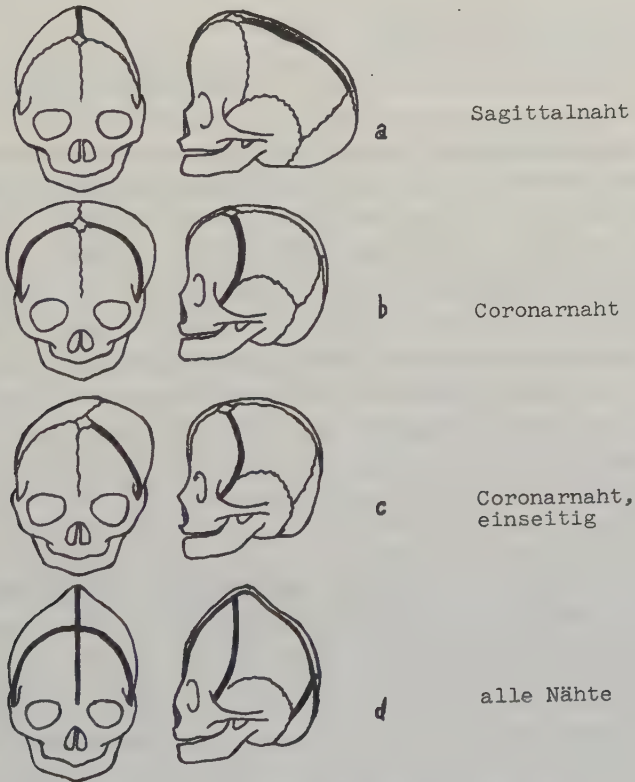


Abb. 4: Schema der verschiedenen Formen der Kraniosynostose
Die verschlossene Naht ist dick ausgezogen.

- a) Skaphocephalus b) Brachycephalus - Akrocephalus
- c) Plagiocephalus d) Oxycephalus

Entnommen aus: STAUFFER (1975)

Neben der Kraniosynostose als isolierte Abnormität gibt es Kombinationen mit anderen Fehlbildungen. Das gemeinsame Auftreten von Akrocephalus (Turmschädel) und Syndaktylie wird als APERT - Syndrom, die Kombination zwischen Akrocephalus und Dysostosis craniofacialis als Morbus CROUZON bezeichnet.

1.4 Eigene Fälle und Diskussion

Wegen einer Kraniosynostose wurden 18 Kinder (1970 - 1974) behandelt, sechs Erstgeborene, drei Zweitgeborene und neun Mehrgeborene. Darunter waren 13 Knaben und fünf Mädchen. Ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts wird auch in der Literatur beschrieben (FANCONI und WALLGREN 1972, McQUEEN und UDVARHELYI 1979). ANDERSSON (1977) gibt ein Zahlenverhältnis von 3:1, STAUFFER (1975) von 4:1 und SCHAFFER (1975) ein solches von 5:1 an.

Eines der 18 Kinder hatte einen Morbus CROUZON; dieser Fall soll am Ende des Kapitels gesondert besprochen werden.

Zur Häufigkeit liegen bei eher seltenem Vorkommen (SCHAFFER 1975) nur wenige Literaturangaben vor. Für die Turricephalie gibt GÜNTHER (1931) eine Häufigkeit von 0,1 % an.

Nach WIEGAND (1954) sind bis zum Jahre 1953 schätzungsweise erst 200 - 250 Fälle mit Dysostosis craniofacialis (CROUZON) veröffentlicht worden. Die Häufigkeit des APERT'schen Syndromes gibt SCHÖNENBERG (1967) mit 1:2000000 an (ca. 100 Beobachtungen).

a) Familienanamnese

Die Altersverteilung der Mütter und Väter ist in Tabelle 2, Seite 13, aufgeschlüsselt. Die Hälfte der Mütter war bei der Geburt des Kindes mehr als 30 Jahre alt, fünf Mütter waren bereits älter als 35 Jahre alt.

Alter/Jahre	15-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
Mütter	1	4	4	4	4	1	
Väter		1	6	5	3	2	1

Tab. 2: Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Kraniosynostose.

Familiäre Häufung wurde in einem Fall gefunden: drei von vier Kindern haben eine Kraniosynostose (s. Kasuistik, Seite 16/17).

Ein eindeutiger Erbgang kann bei dieser wohl genetisch bedingten Entwicklungsstörung nicht nachgewiesen werden. Es werden sowohl autosomal dominante Vererbung über mehrere Generationen (DEGENHARDT 1964) als auch rezessive Vererbung in großen Sippen und Geschwisterschaften beschrieben (WITKOWSKI und PROKOP 1976). McPHERSON et al. (1976) fanden bei einem ihrer Patienten eine chromosomale Störung (s. Seite 18). Für die sehr seltene Akrocephalosyndaktylie (APERT - Syndrom) wird eine Abhängigkeit vom Alter des Vaters angenommen. Sie soll die Folge einer Neumutation sein, die bei Vätern über 40 Jahren zehn mal so häufig auftritt wie bei jüngeren Männern (SCHÖNENBERG 1967).

Bei der Mutter des Kindes mit Dysostosis craniofacialis (Morbus CROUZON) war vorher eine Fehlgeburt (mens III) vorangegangen, davor hatte sie ein Kind mit einer Myelomeningocele geboren (s. Kasuistik, Seite 16/17).

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Über Zyklusstörungen vor der Schwangerschaft berichtete eine Mutter, viermal wurden vorangegangene Aborte (mens II-III) angegeben.

Eine Mutter hatte früher eine Totgeburt (mens IX), eine andere eine Zwillingsfrühgeburt (mens VI) gehabt; beide Zwillinge verstarben an "Lebensschwäche". Nikotinverbrauch in der Schwangerschaft wurde nur in einem Fall mit "gelegentlich" angegeben.

Eine Mutter hatte mehrmals während der gesamten Schwangerschaft Prontopyrin^R eingenommen, in einem anderen Fall wurde ein Abortus imminens mit Proluton Depot^R und Progynon Depot^R bis zum sechsten Monat behandelt.

Einmal war eine Cerclage gelegt worden.

Erbrechen hatten zwei Mütter angegeben (mens I-III und mens II-III).

Ein Hydramnion wurde in zwei Fällen beobachtet.

Viermal mußten die Kinder durch Sectio ceasarea, einmal mittels Zange und einmal durch Vakuumextraktion entbunden werden. Eines der durch Sectio entbundenen Kinder kam asphyktisch zur Welt und hatte gekrampft. Es verstarb im Alter von zwei Jahren, die Ursache war nicht zu erfahren.

Zwei Kinder wurden im siebten Monat und zwei im achten Monat geboren.

bis 2000g	bis 2500g	bis 3000g	bis 3500g	bis 4000g	bis 4500g	bis 5000g
2	1	3	5	6	0	1

Tabelle 3: Geburtsgewichte von 18 Kindern mit Kraniosynostose.

c) Nebendiagnosen

Zusätzliche Fehlbildungen in 10 von 18 Fällen sind in Tabelle 4, Seite 15, aufgeführt.

An fakultativen Begleitfehlbildungen erwähnt SCHÖNENBERG (1967) neben den Extremitätenmißbildungen, neben Polydaktylie und Patellaverlagerung den Kryptorchismus, welcher auch in unserem Kollektiv dreimal vorhanden war.

McLAURIN und MATSON (1952) berichten über die Kombination mit Meningocele und Herzvitien, SHULMAN (1973) über begleitende Gaumenspalte und Spina bifida. Unter unseren 18 Patienten fand sich zwar keiner mit der Nebendiagnose Spina bifida, im Teil 4 dieser Arbeit (SPINA BIFIDA) ist eine solche Kombination jedoch beschrieben: vier von 118 Spina-bifida-Kindern haben zusätzlich eine Kraniosynostose (siehe Kapitel 4.4 c, Tabelle 36, Seite 82).

Neben der häufigen Opticusatrophie als Zeichen abgelaufener Hirndrucksteigerungen werden Exophthalmus, Ptose, Nystagmus, Katarakt und Strabismus als Nebendiagnosen beobachtet (GERLACH 1960, FREEMAN und BORKOWF 1962, ANDERSSON 1977). In unserem Fall hatten sieben von 18 Kindern die in Tabelle 4, Seite 15, aufgeführten Augenerkrankungen.

Von klinischer Bedeutung ist noch die in der Literatur erwähnte Kombination mit Erkrankungen des blutbildenden Systems im Sinne eines hämolytischen Ikterus (GERLACH 1960, SCHÖNENBERG 1967).

d) Kasuistik

F a l l 1: E.W., männlich, geb. 30.10.1970

Der Knabe kam als drittes Kind damals gesunder Eltern (Mutter 27 Jahre / Vater 30 Jahre) mit Synostose der Sagittal- und Coronarnaht zur Welt. Der Vater verstarb 1975, nach 1 1/2 Jahren Dialysebehandlung, mit 37 Jahren an Nierenversagen. Die Ehefrau hatte keine Kenntnis darüber, ob es sich dabei um eine angeborene Nierenerkrankung gehandelt hatte. Das zweite und das vierte Kind, ein Junge und ein Mädchen, haben ebenfalls eine Kraniosynostose, lediglich das erste Kind weist keine Fehlbildungen auf.

Bis auf starkes Erbrechen in mens I-III verlief die Schwangerschaft unauffällig, das Kind kam mit einem Gewicht von 4000g auf die Welt.

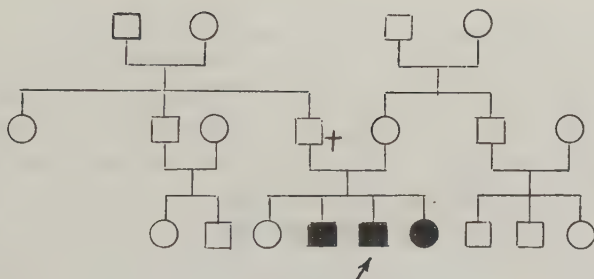


Abb. 5: Stammbaum der Familie W.
Kraniostenose beim zweiten, dritten und vierten
von insgesamt vier Kindern.

F a l l 2: A.G., männlich, geb. 15.5.1968

Der Knabe wurde als zweites Kind gesunder Eltern mit einer Dysostosis craniofacialis (Morbus CROUZON) geboren. Zusätzlich fiel eine Retentio testis beidseits auf. Die Mutter war damals 38 Jahre, der Vater 40 Jahre alt gewesen.

Das erste Kind, ein Mädchen, kam drei Jahre zuvor mit einer Meningomyelocele zur Welt und verstarb noch innerhalb der ersten drei Lebenswochen. Zwischen beiden Geburten trat ein Abort in mens III auf. Weitere Fehlbildungen in der Familie sind nicht bekannt. Die Schwangerschaft war durch einen drohenden Abort gefährdet, die Mutter wurde deshalb vom dritten bis zum sechsten Schwangerschaftsmonat mit Proluton Depot^R und Progynon Depot^R behandelt. Wegen einer Erkältung im siebten Monat hat sie Grippostad^R und Rhino-Spray^R benötigt. Es bestand eine Rhesusinkompatibilität.

Das Kind wurde termingerecht durch Sectio caesarea mit einem Geburtsgewicht von 3350g geboren.

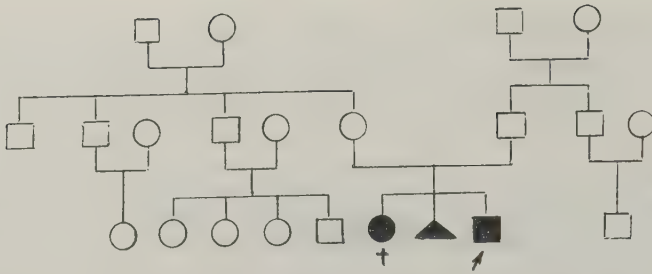


Abb. 6: Stammbaum der Familie G.
Dysostosis craniofacialis des Patienten,
Myelomeningocele bei seiner drei Jahre älteren
Schwester.

Die Kasuistik der Familie W. (Fall 1) unterstützt die in der Literatur gegebenen Hinweise auf eine genetische Ursache (BELL et al. 1961, SHILLITO und MATSON 1968, SHULMAN 1973, KOSNIK et al. 1975, WITKOWSKI und PROKOP 1976). Der in der Mehrzahl der Fälle beschriebene autosomal dominante Vererbungsweg kann jedoch nicht nachgewiesen werden, da hier Eltern und Großeltern anscheinend keine Kraniosynostose haben. Interessanter erscheint in diesem Zusammenhang der Bericht von McPHERSON et al. (1976) über chromosomale Störungen und Kraniosynostose. Die Autoren fanden bei einem männlichen Kind kaukasischer Abstammung, welches nach unauffälliger Schwangerschaft von einer 30 Jahre alten Mutter geboren wurde, eine Deletion am kurzen Arm des Chromosoms 7. Aus der Literatur werden vier weitere Fälle zitiert. Eine Chromosomenanalyse wurde bei unseren 18 Patienten nicht durchgeführt. Die beim APERT'schen Syndrom erwähnte Möglichkeit einer Neumutation, besonders bei Vätern über 40 Jahren (SCHÖNENBERG 1967, WITKOWSKI und PROKOP 1976) darf bei der verschwindend geringen Anzahl der Fälle (ca. 100 bis 1967 bzw. 1:100000) nicht überbewertet werden. Es soll aber unter dem Verdacht, daß ein genetischer (chromosomaler) Defekt für die Ätiologie der Kraniosynostosen von Bedeutung ist, erwähnt werden, daß die Hälfte der Mütter unseres Kollektivs bei der Geburt bereits über 30 Jahre alt war, und daß in keinem unserer Fälle eine

erbliche Belastung der übrigen Familie nachzuweisen war. Das gleichzeitige Auftreten von Myelomeningocele und Dysostosis craniofacialis (CROUZON) läßt Überlegungen über gemeinsame Faktoren in der Determination anstellen, zumal die Spina bifida auch als mögliche Begleitfehlbildung bei Kranio-synostose beschrieben ist (McLAURIN und MATSON 1952, SHULMAN 1973).

Einige Autoren postulieren exogene, intrauterin wirksame Einflüsse, da die Kraniostenose vielfach in Einzelfällen auftritt (GERLACH 1960). Tierversuche, sowie der Umstand, daß die Fehlbildung häufiger bei wirtschaftlich schlechtergestellten Menschen vorkommen soll, unterstützen diese Auffassung (MÜKE 1972). Die Keimschädigung müßte in der frühen Embryonalzeit durch eine intrauterine Störung der fötalen Zirkulation zustande kommen (BERTELSEN 1958).

Die Schwangerschaftsverläufe im vorliegenden Krankengut boten keine ergiebigen Anhaltspunkte für die Theorie der exogenen Entstehung.

Zur Frage des Wiederholungsrisikos innerhalb einer Geschwisterschaft liegen keine Literaturangaben vor; es muß aber auf Fall 1 unseres Patientenguts hingewiesen werden: drei von vier Kindern haben eine Kraniostenose (siehe Seite 16/17).

2. H A L S F I S T E L N - H A L S Z Y S T E N

2.1 THYREOGLOSSUSZYSTEN UND -FISTELN (MEDIANE HALSZYSTEN UND -FISTELN)

2.1.1 Entwicklungsgeschichte

Am Ende der zweiten Entwicklungswoche erscheint die Anlage der Schilddrüse als Epithelkörper am Boden des Schlunddarms (Pharynx) zwischen dem ersten und zweiten Kiemenbogen. Sie dringt in das benachbarte Mesoderm ein und wandert vor dem Schlunddarm nach caudal. Die Abgangsstelle ist später als Foramen caecum sichtbar (Abb. 7). Während der Wanderung bleibt die Drüsenanlage mit dem Boden des Schlunddarms über einen engen Kanal, den ductus thyreoglossus verbunden, der sich in der neunten oder zehnten Woche vollkommen zurückbildet.

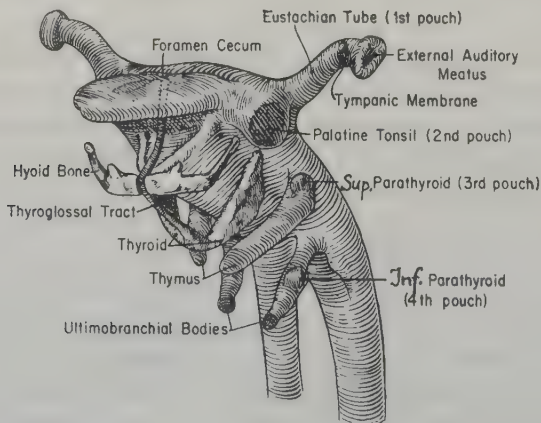


Abb. 7: Pharynx während der sechsten Entwicklungswoche. Normale Entwicklung der Pharynxtaschen und ihr Beitrag zur Anatomie von Hals und Kopf. Entnommen aus: SOPER, 1979

2.1.2 Pathogenese

Durch die Arbeit von KOSTANIECKI und MILECKI (1890) wurde die Entstehung der medianen Halszysten und -fisteln endgültig geklärt. Die Persistenz des Ductus thyreoglossus in seiner ganzen Länge oder in Teilabschnitten führt zur Entstehung von Zysten. Fisteln entstehen sekundär (PFEIFER 1968, GROB 1972, MORGER 1980) durch den Durchbruch einer infizierten Zyste, die z.B. eine Verbindung zur Mundhöhle über das Foramen caecum hat (5% bei SOPER 1979). Primäre Fisteln gibt es nicht, da der Ductus thyreoglossus während der Entwicklung keinen Kontakt mit der Hautoberfläche hat (SOPER 1979).

2.1.3 Pathologische Anatomie

Die klassische mediane Halszyste (Thyreoglossuszyste) liegt in der Mittellinie des Halses in Höhe oder direkt unterhalb des Zungenbeins. Sie ist prallelastisch, wenig verschieblich, mit Schleim gefüllt und mit Zylinder- oder Flimmerepithel ausgekleidet. Die Größe schwankt zwischen Erbsen- und Pfirsichgröße.

Zwei Prozent liegen in Höhe der Zunge, 80% in Höhe des Zungenbeins (davon 25% oberhalb des Zungenbeins) und ca. 7% suprasternal (WARD et al. 1949) (siehe auch Abb. 8, Seite 22). Die Überwiegende Zahl der Zysten wird erst nach dem zweiten Lebensjahr bemerkt.

Wegen der engen Beziehung zum Zungenbein, an dem sie oft fixiert sind, ist bei der Operation oftmals die Mitresektion des medialen Zungenbeinanteils erforderlich, um Rezidive, die durch Epithelreste entstehen, zu vermeiden. Konservative Behandlungsversuche sind nicht angezeigt (SOPER 1979). Maligne Entartung kommt vor, ist aber selten.

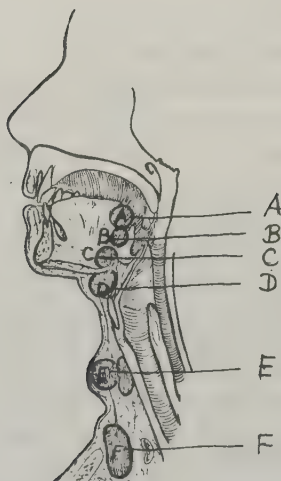


Abb. 8: Lokalisation medianer Halszysten.
A und B lingual (selten). C und D in unmittelbarem
Kontakt zum Zungenbein (häufig). E und F supra-
sternal (selten).
Entnommen aus: SOPER 1979

2.1.4 Eigene Fälle und Diskussion

Im Berichtszeitraum 1970 - 1974 wurden 33 Kinder wegen einer medianen Halszyste oder -fistel behandelt, davon fünfzehn Erstgeborene, zwölf Zweitgeborene und sechs Dritt- und Mehrgeborene.

Männliche Patienten (24) überwogen weibliche (9) im Verhältnis 2,7:1 deutlich. SOPER (1979) dagegen bezieht sich auf Angaben aus der Literatur und nennt ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Knaben und Mädchen; ebenso BERGSTROM (1973). DEANE und TELANDER (1978) berichten über 56% männliche und 44% weibliche Patienten aus einem Krankengut von 338 Fällen.

Angaben zur Häufigkeit dürften inkorrekt sein, da ein großer Anteil der Halszysten unbemerkt bleibt oder erst im Erwachsenenalter Symptome entwickelt (DEANE und TELANDER 1978, Abb. 9). Nach SOPER(1979) sollen die Thyreoglossuszysten und -fisteln dreimal häufiger sein als die branchiogen entstandenen Formen.

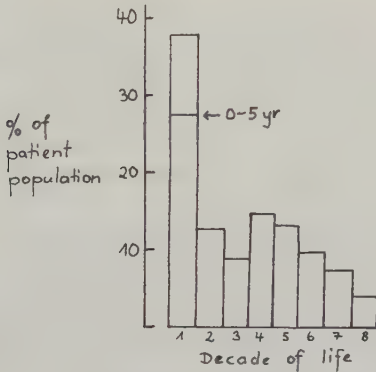


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 338 Patienten mit medianer Halszyste oder -fistel.
Entnommen aus: DEANE und TELANDER (1978)

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter zum Geburtszeitpunkt lag zwischen 18 und 38 Jahren, das der Väter zwischen 19 und 54 Jahren (siehe Tabelle 5).

Alter/Jahre	15-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
Mütter	5	7	15	3	3		
Väter	1	9	14	4	2	2	1

Tabelle 5: Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit medianer Halszyste bzw. -fistel.

Familiäre Häufung der Krankheit wurde in keinem Fall beobachtet; am Schluß dieses Kapitels soll aber über eine Familie berichtet werden, wo ein Bruder des Patienten mit einem Sichelfuß geboren wurde.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Über Zyklusstörungen vor der betreffenden Schwangerschaft berichteten vier Mütter, fünf hatten eine Fehlgeburt (mens III (3) - mens ? (2)) und zwei eine Totgeburt erlitten.

Eine Frau hatte während der ganzen Schwangerschaft regelmäßig Alkohol getrunken, drei andere gelegentlich. Nikotin-gebrauch ist von sechs Müttern bekannt, davon rauchten drei mehr als 20/die.

Die Einnahme von Medikamenten steht bei sieben Müttern fest (wovon manche mehr als ein Medikament einnahmen): Einmal wurde eine Polio Schluckimpfung vorgenommen (mens IV), eine andere Frau erhielt in den ersten beiden Schwangerschaftsmonaten Thyreostatica. Ansonsten wurden Laxantien (zweimal), Antiemetica (zweimal) und Analgetica (zweimal) eingenommen. In einem Fall wurde bei drohendem Abort mit Proluton Depot^R und Valium^R behandelt (mens II-III). Im vierten Schwangerschaftsmonat erkrankte eine Mutter manifest an Röteln, eine andere mußte sich einer Gallenoperation unterziehen (mens IV) und litt unter heftigen Gallenkoliken (mens II-IV). Außerdem wurden folgende Krankheiten während der Schwangerschaft angegeben: Hyperthyreose mit Schwangerschaftspsychose (1), Praeeklampsie mit Diabetes mellitus (1), sowie ein Autounfall (mens V), wobei die Mutter als Fahrerin ein psychisches Trauma erlitten haben soll. Blutungen traten in einem Fall auf (mens II), Erbrechen in fünf Fällen (mens II (1), mens III (3), ganze Schwangerschaft (1)). Einmal wurde innerhalb der ersten sechs Schwangerschaftswochen eine Thorax-Röntgenaufnahme gemacht, in einem anderen Fall bei Verdacht auf Tuberkulose in mens II.

Hydramnion wurde dreimal beschrieben.

Drei Patienten wurden vorzeitig geboren (35. bzw. zweimal 37. Schwangerschaftswoche), eine Übertragung lag in ebenfalls drei Fällen vor.

Bis auf eine Vakuumextraktion und eine Spontangeburt bei Steißlage wurden die Geburtsverläufe als unauffällig beschrieben.

Das Geburtsgewicht schwankt zwischen 2500 und 4500g (Tabelle 6).

bis 2500g	bis 3000g	bis 3500g	bis 4000g	bis 4500g
3	4	12	11	3

Tabelle 6: Geburtsgewichte der Kinder mit medianer Halszyste bzw. -fistel.

c) Nebendiagnosen (Begleitfehlbildungen)

Zusätzliche Fehlbildungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Retentio festis	1	siehe Kasuistik
Hämangiom re.Knie	1	
Sichelfuß	1	
Wanderhoden bds.	1	
Leistenhernie	2	
Phimose	2	
Strabismus	1	
Naevus am Hals	1	

Tabelle 7: Zusätzliche Fehlbildungen bei sechs Patienten mit medianer Halszyste bzw. -fistel.

Im Schrifttum finden sich keine Hinweise auf Kombinationen mit anderen Mißbildungen.

d) Kasuistik

Sch. R., männlich, geb. 9.5.1970

Der Patient kam als erstes Kind mit einer Thyreoglossuszyste zur Welt; später entwickelte sich eine Phimose. Der zwei Jahre später geborene Bruder hat einen angeborenen Sichelfuß links. Andere Familienmitglieder lassen offenbar keine angeborenen Krankheiten erkennen. Die Familie ist im Untersuchungszeitraum unbekannt verzogen, so daß keine Angaben für einen Stammbaum vorliegen.

Bei der Mutter bestand angeblich seit der Kindheit ein Verdacht auf Tuberkulose, weshalb im zweiten Schwangerschaftsmonat eine Röntgenthoraxaufnahme durchgeführt wurde.

Die Entstehung von Mißbildungen nach Strahlenexposition ist bekannt. Nach STIEVE (1978) beträgt der Mittelwert der Einfallsdosis für den Feten bei einer Röntgenthoraxaufnahme jedoch 0,003 rad, also sehr wenig. Die Grenzdosis von 1 rad wird dabei bei weitem nicht erreicht, vorausgesetzt, die Untersuchung wurde sachgemäß durchgeführt.

Literaturangaben über ein Wiederholungsrisiko, familiäres Vorkommen oder den Einfluß exogener Noxen sind nicht zu finden. Für den Determinationszeitpunkt (mens II und III der Schwangerschaft) gab es in unseren Fällen Aussagen über Alkohol (4), Nikotin (6) und Medikamente wie Laxantien (2), Antiemetica (2) und Analgetica (2), ferner über eine Hormonbehandlung bei Abortus imminens und Thyreostaticaeinnahme bei Hyperthyreose. Eine Blutung in mens II, sowie Röntgenaufnahmen in zwei Fällen sind ebenfalls bekannt. Familiär gehäuftes Vorkommen der Thyreoglossuszyste konnten wir nicht beobachten. Da die Prognose gut ist, die chirurgische Therapie erfolgreich und nur mit geringen Komplikationen behaftet ist, besteht kein Grund, von einer weiteren Schwangerschaft abzuraten.

2.2 BRANCHIOGENE FISTELN UND -ZYSTEN LATERALE HALSFISTELN UND -ZYSTEN

2.2.1 Entwicklungsgeschichte

Die Kiemenbögen werden am zehnten Tag sichtbar; in der dritten und vierten Entwicklungswoche sind die fünf Paare Kiemenbögen durch vier Kiemenfurchen deutlich getrennt. Im Pharynx finden sich dementsprechend fünf Schlundtaschen. In der sechsten Entwicklungswoche beginnt eine Umgestaltung in der Weise, daß der zweite Kiemenbogen über den dritten und vierten hinwegwächst, um dann mit der Epikordialleiste im unteren Halsbereich zu verschmelzen. Dadurch werden die zweite bis vierte Kiemenfurchen überdeckt und verlieren ihre Verbindung zur Außenwelt (Abb. 10, Seite 27; Abb. 11, b + c, Seite 28).

Die Furchen bilden vorübergehend eine von Ektoderm ausgekleidete Höhle, den Sinus cervicalis, der aber im Laufe der weiteren Entwicklung wieder völlig verschwindet (Abb. 11 d + e, Seite 28). Jeder Kiemenbogen enthält mesenchymales Gewebe, welches sich später zu Knorpel, Knochen, Muskel, Blutgefäßen oder Nerven entwickelt (siehe Tabelle 8, Seite 29). Die Muskulatur wird vom zugehörigen Nerven versorgt.

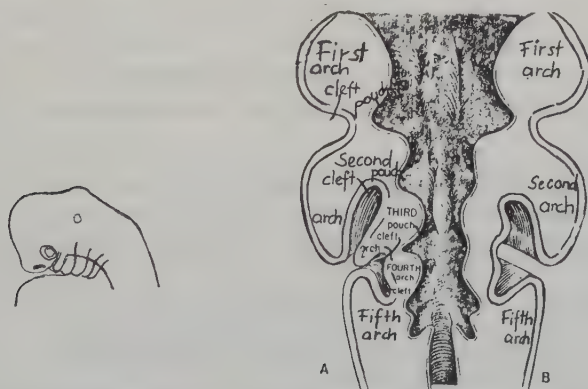


Abb. 10: Kranzförmiges Erscheinungsbild der ventralen Ansicht eines fetalen Pharynx während der fünften Entwicklungswoche.

Seite A zeigt die vielfältigen Veränderungen, die im niedrigen Branchialapparat des menschlichen Embryos vorkommen, dargestellt in neueren Studien, wohingegen Seite B die ältere, klassische Ansicht darstellt.

Das eingefügte Bild zeigt die äußere Ansicht des Feten und die Schnittlinie.

Entnommen aus: SOPER (1979)

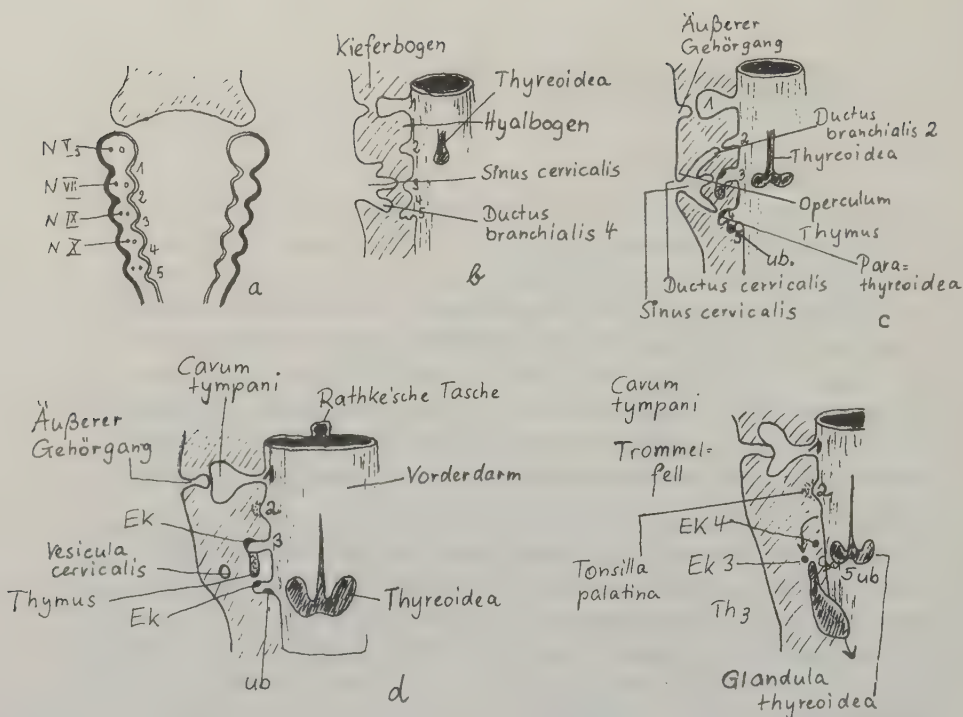


Abb. 11: Schematische Darstellung der Entwicklung des Kiemen-
darmes und seiner Derivate.

- a) Horizontalschnitt durch den Kiemen-
darm.
- b) Bildung des Sinus cervicalis. Anlage der Schild-
drüse.
- c) Sinus cervicalis sinkt in die Tiefe.
Thymus und Epithelkörperchen sprossen aus den
Schlundtaschen aus.
- d) Kiemen-
darmderivate, älteres Stadium.
Vesicula cervicalis.
- e) Späteres Schicksal der Kiemen-
darmderivate.
Verlagerung von Thymus und Epithelkörperchen.

Ek = Epithelkörperchen

ub = ultimobranchialer Körper

Th = Thymus

Entnommen aus: STARCK (1965)

TABLE 37-1.-CONTRIBUTIONS OF BRANCHIAL ARCHES TO NORMAL DEVELOPMENT OF THE HEAD AND NECK

ARCH	ECTODERM Skin	Cartilage and Bone	Muscle	MESODERM Nerve	Artery	ENDODERM Mucous Membrane
#1	Lower face	Meckel's cartilage: malleus, incus, mandible, maxilla	Mastication, floor of mouth, tensor tympani and palati, ant. body di- gastric	3d division of cranial nerve V	Disappears	Nasopharynx
#2	Lat. and ant. neck	Reichert's carti- lage: stapes, styloid process, upper body and lesser cornu of hyoid	Post. belly di- gastric, facial expression, stapedius	Cranial nerve VII	Disappears	Oropharynx
#3	Small area lat. neck	Lower body and greater cornu of hyoid	Sup. pharyngeal constrictor	Cranial nerve IX	Common carotid	Lower pharynx
#4	None recognized	Thyroid and ary- tenoid carti- lages	Inf. pharyngeal constrictor, cricothyroid m., intrinsic laryngeal m.	Sup. laryngeal branch of cranial nerve X	Lt: aortic arch Rt: sub- clavian	Hypopharynx
#5	None recognized	Cricoid cartilage	Contributes to intrinsic m. of larynx	Recurrent laryngeal branch of cranial nerve X	Disappears	Hypopharynx

Tabelle 8: Entwicklung von Kopf- und Halsanteilen aus den
fünf Kiemenbögen.
Entnommen aus: SOPER (1979)

2.2.2 Pathogenese

Wie oben beschrieben, beginnen die Umbauvorgänge in der sechsten Entwicklungswoche. Kommt es hier zu Störungen, so können Überreste der Furchen als laterale Halsfisteln oder laterale Halszysten (sinus cervicalis!), die dann eventuell durch eine Fistel mit dem Ektoderm in Verbindung stehen, erhalten bleiben.

Selten kommt es zu inneren Halsfisteln. Dabei wird ein Einreißen der Membran zwischen der zweiten Kiemenfurche und der dazugehörigen Schlundtasche im Verlauf der Entwicklung angenommen.

2.2.3 Pathologische Anatomie

Die branchiogenen Halsfisteln oder -zysten - entstanden aus dem zweiten Kiemenbogen - liegen charakteristischerweise entlang dem Vorderrand des musculus sternocleidomastoideus.

Bei Kindern sind Fisteln häufiger als Sinus und beide zusammen häufiger als Zysten; bei Erwachsenen dominieren die Zysten.

Fistelöffnungen fallen gelegentlich durch kleine Hautläppchen oder Knorpeleinlagerungen auf, können aber ebenso bis zur Sekretabsonderung unbemerkt bleiben. Reine Zysten werden oft erst im frühen Erwachsenenalter nach Größenzunahme bemerkt.

Im Gegensatz zu den Thyreoglossusfisteln sind die branchiogenen primär und überwiegend bereits bei Geburt vorhanden (DEANE und TELANDER, 1978). Nach SOPER (1979) treten sie in 10-15% der Fälle bilateral auf.

BOYSEN et al. (1979) nehmen an, daß die inneren Zysten und Fisteln selten entdeckt werden, da sie weniger Symptome machen.

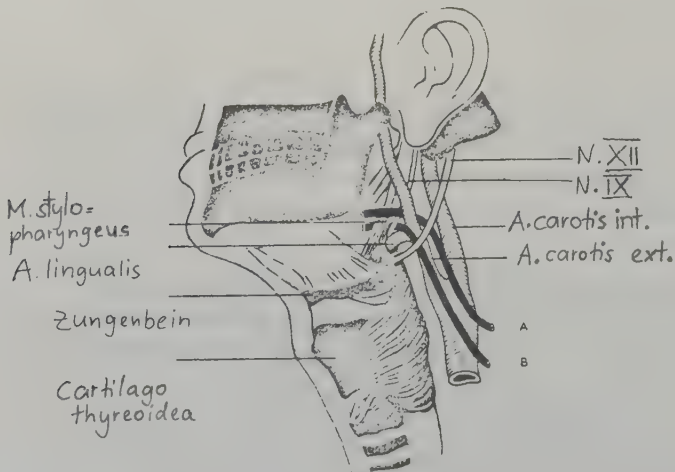


Abb. 12: Topographie von Halsfisteln nach W.TISCHER (1956/57).
Entnommen aus: STARCK, D. (1965)

2.2.4 Eigene Fälle und Diskussion

In den Jahren 1970 bis 1974 wurden 23 Patienten mit lateraler Halsfistel bzw. -zyste behandelt; davon zehn Erstgeborene, sieben Zweitgeborene und sechs Mehrgeborene.

Mit 14 Knaben und 9 Mädchen (ca. 5:3) ergibt sich eine Geschlechtsverteilung, welche der Veröffentlichung von PALEY und KEDDIE (1970: 25 männliche, 15 weibliche) entspricht. Abweichende Literaturangaben finden sich bei ENGLISH und KAY (1973) mit einem Verhältnis von 3:1, sowie bei DEANE und TELANDER (1978), welche bei 274 Patienten das männliche Geschlecht mit 47% geringfügig in der Minderheit fanden.

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter lag zwischen 18 und 33, das der Väter zwischen 23 und 35 Jahren.

Alter/Jahre	15-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
Mütter	3	4	11	5			
Väter		5	8	10			

Tabelle 9: Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit lateraler Halsfistel oder -zyste.

In drei Familien kommt eine laterale Halsfistel bzw. -zyste wiederholt vor. (1. beim Vater, 2. beim Vater und der Schwester, 3. bei der Tante des Patienten).

In zwei weiteren Fällen wurden andere angeborene Krankheiten in der Verwandtschaft gefunden: ein Vitium cordis (Bruder) und eine Syndaktylie (Vater und Schwester des Patienten).

Die Familien werden unter d) Kasuistik Seite 36 ff. in diesem Kapitel ausführlich besprochen.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Zyklusstörungen vor der betreffenden Schwangerschaft hatten vier Mütter angegeben. Acht von 23 Frauen hatten vorher Fehl- oder Frühgeburten gehabt (34,8%) (siehe Tabelle 10).

Fall Nr.		Anzahl	Monat	Besonderes
1	Fehlgeburt	1	mens II	Zwillinge
2	Fehlgeburt	1	mens III	
3	Fehlgeburt	1	mens III	
4	Fehlgeburt	1	mens III	
5	Fehlgeburt	1	mens IV	
6	Fehlgeburt	1	mens II	
	Frühgeburt	1	mens VII	
7	Fehlgeburt	1	ohne Monatsangabe	
8	Fehlgeburt	1		

Tabelle 10: Zeitpunkt der Fehlgeburt oder Frühgeburt bei 8 von 23 Müttern vor der betreffenden Schwangerschaft.

In der Literatur finden sich keine Hinweise auf eine erhöhte Fehlgeburtenrate. Regelmäßiger Alkoholgenuß (ohne genaue Mengenangabe) während der Schwangerschaft wurde von drei Müttern angegeben, dabei scheint einmal ein chronischer Alkoholkonsum bestanden zu haben.

Zigarettenrauchen wurde sechsmal angegeben: zweimal wurden mehr als 10 und zweimal mehr als 20 Zigaretten/die während der ganzen Schwangerschaft geraucht. Die übrigen zwei Mütter haben mit dem dritten Monat das Rauchen eingestellt.

Fünf Frauen benötigten im Verlauf der Schwangerschaft Medikamente: in einem Fall wurde bei drohendem Abort mit Duphaston^R und Gravibinon^R behandelt (mens III), die gleiche Mutter nahm mehrmals Valium^R und Agiolax^R ein. Bei den übrigen vier Frauen handelte es sich um Analgetica, Laxantien und Grippemittel, sowie eine γ -Globulinbehandlung nach Rötelnkontakt (mens II). Besonders starkes Erbrechen während der gesamten Schwanger-

'schaft hoben zwei Mütter hervor, eine dritte hatte in den ersten beiden Monaten häufig erbrochen.

In vier Fällen traten Blutungen auf (zweimal mens II, einmal mens II-III, einmal mens III); bei einer Frau mußte im dritten Monat eine Cerclage gelegt werden.

Eine Mutter erkrankte an Grippe in mens VII, eine andere entwickelte eine Praeeklampsie. In einem weiteren Fall soll die Schwangere im zweiten Monat Kontakt mit einer Rötelninfektion gehabt haben.

Hydramnion und Oligohydramnion lagen je einmal vor. Viermal wurde der Geburtstermin um mehr als 14 Tage überschritten, zweimal kam es zu Frühgeburten.

Bei spontanen Geburtsverläufen wurde zweimal eine Zangenextraktion notwendig.

Geburts- gewicht /g	unter 2000	bis 2500	bis 3000	bis 3500	bis 4000	über 4500
Anzahl	0	2	4	7	6	2

Tabelle 11: Geburtsgewichte von 23 Kindern mit lateraler Halsfistel oder -zyste.

c) Nebendiagnosen

Bei fünf Kindern fielen folgende zusätzliche Mißbildungen auf:

Nebendiagnosen	Anzahl
Praeaurikuläre Fisteln beiderseits	2 (Geschwister)
Aplasie des M. pectoralis major	
Hypoplast. Penis mit Phimose	1
Hypospadie	1
Phimose	2
Hüftgelenksdysplasie	1
Strabismus	1

Tabelle 12: Zusätzliche Fehlbildungen bei acht von 23 Kindern mit lateraler Halsfistel bzw. -zyste.

Praeaurikuläre Fisteln sind als Begleitfehlbildung beschrieben (ROWLEY 1969, HUNTER 1973, DEANE und TELANDER 1978, ENBOM et al. 1979); die Anomalien, die von der ersten Kiemenspalte ausgehen, sind aber insgesamt eher selten. Es erscheint auch nicht sicher, ob die praeaurikulären Fisteln Abkömmlinge der ersten Kiemenspalte sind (SOPER 1979). Es gibt Beobachtungen über das gemeinsame Vorkommen von Schwerhörigkeit, praeaurikulären Fisteln und Fehlbildungen des ersten und zweiten Kiemensbogens: ROWLEY (1969) berichtet über eine Frau mit bilateralen praeaurikulären und Halsfisteln sowie einer Schalleitungs- und Innenohrschwerhörigkeit, deren Mutter und Schwester, wie auch ihr Bruder und Neffe, dieselben Fehlbildungen in Verbindung mit kombinierter Schalleitungs- und Innenohrschwerhörigkeit hatten. Zwei ihrer Nichten waren zwar ohne branchiogene Residuen, aber mit der gleichen Schwerhörigkeit geboren worden. Ein weiteres Familienmitglied sowie der oben erwähnte Bruder zeigten außerdem eine Hypoplasie der Mandibula.

HUNTER (1973) und ENBOM et al. (1979) beschrieben ähnliche Familien und ROWLEY (1969) zitiert aus der Literatur zwei Familien mit 13 bzw. 21 erkrankten Mitgliedern in vier Generationen. Die Schwerhörigkeit wird auf Mißbildungen der Gehörknöchelchen zurückgeführt (ROWLEY 1969, HUNTER 1973, SOPER 1979). Die Mandibula, der Malleus und der Incus entstehen aus dem ersten,

der Stapes aus dem zweiten Kiemenbogen (siehe Abb. 13, Seite 35).

In unserem Krankengut gab es keinen Fall, wo eine Schwerhörigkeit diagnostiziert worden war.

Nach ROWLEY (1969) sollte jedoch in Verbindung mit der Diagnose "branchiogene Halsfistel bzw. -zyste" immer auf eine etwa vorhandene Schwerhörigkeit unter den Familienmitgliedern, besonders den Kleinkindern, geachtet werden, um eine Störung der Sprachentwicklung zu vermeiden.

d) Kasuistik

Fälle 1/2: N. D., weiblich, geb. 18.8.1969 } Schwestern
T. D., weiblich, geb. 14.9.1971 }

Die Mädchen wurden als erstes und drittes Kind geboren. Sie hatten beide eine laterale Halsfistel rechts und beidseitig praeaurikuläre Fisteln. Bei dem älteren Kind wurde zusätzlich eine Choanalatresie vermutet. Es bestand außerdem eine Facialisparesie rechts. Beim Vater soll eine laterale Halszyste vorliegen, die Mutter ist offenbar gesund. Leider hat die türkische Familie auf die Fragebögen nie geantwortet, so daß keine Familienanamnese bekannt ist und kein Stammbaum zu erstellen war.

Beide Schwangerschaften und Geburten verliefen normal, das eine Mädchen wurde mit 3900g, das andere mit 2950g termingemäß geboren.

Das Alter der Eltern bei den Geburten betrug 17 bzw. 19 Jahre für die Mutter und 31 bzw. 33 Jahre für den Vater.

Fall 3: A. F., männlich, geb. 5.7.1963

Der Knabe wurde als erstes von drei Kindern geboren und hat eine laterale Halsfistel rechts und eine Hypospadie. Seine beiden jüngeren Schwestern haben keine Fehlbildungen. Sowohl beim Vater als auch beim Großvater sind laterale Halsfisteln vorhanden; in der übrigen Verwandtschaft ist nichts Auffälliges zu finden.

Während der ganzen Schwangerschaft hat die Mutter mehr als 20 Zigaretten pro Tag geraucht. Im zweiten Monat hatte sie Blutungen.

Der Geburtstermin wurde um 14 Tage überschritten, das Kind wog 3000g. Die Eltern waren damals 30 (Mutter) und 27 (Vater) alt gewesen.

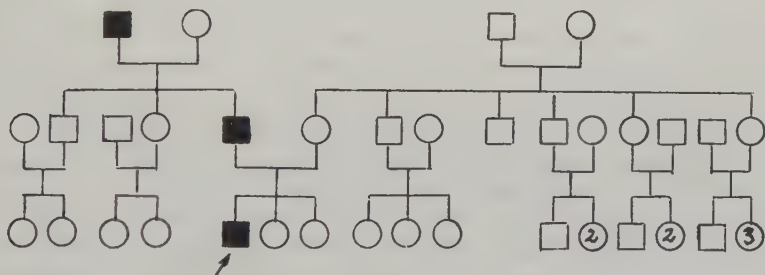


Abb. 14: Stammbaum der Familie F.
Patient: laterale Halsfistel und Hypospadie
Vater: laterale Halsfistel
Großvater: laterale Halsfistel

Fall 4: S. H., männlich, geb. 11.4.1970

Der Patient ist das einzige Kind gesunder Eltern und hat eine laterale Halsfistel links und eine Hüftgelenksdysplasie links. Bei seiner Tante (Schwester des Vaters) ist ebenfalls eine laterale Halsfistel nachzuweisen.

Die Mutter rauchte mehr als 20 Zigaretten pro Tag während der ganzen Schwangerschaft; in mens II-III traten Blutungen auf. Zwei Jahre vor dieser Schwangerschaft hatte sich eine Fehlgeburt in mens III ereignet.

Das Geburtsgewicht betrug 3180g, die Mutter war 27, der Vater war 32 Jahre alt gewesen.

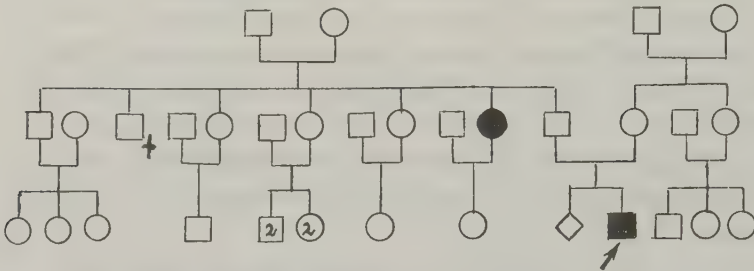


Abb. 15: Stammbaum der Familie H.
Patient: laterale Halsfistel und Hüftgelenks-
dysplasie
Tante (väterlicherseits): laterale Halsfistel

Fall 5: M. H., männlich, geb. 16.9.1967

Der Knabe wurde mit einer lateralen Halszyste, sowie einer $\frac{2}{3}$ - Aplasie des M. pectoralis major rechts und einer Penis-
hypoplasie mit Phimose geboren. Die vier Jahre jüngere
Schwester ist gesund, die sechs Jahre jüngere Schwester und
der Vater der Kinder haben jeweils eine Syndaktylie der 2.
und 3. Zehe rechts.

Während der beiden ersten Schwangerschaftsmonate litt die Mutter unter starkem Erbrechen, an Medikamenten nahm sie die ganze Zeit über Neda^R Früchtewürfel (Laxans) ein.

Drei Wochen nach dem errechneten Termin wurde die Geburt eingeleitet, das Kind wog 3600g. Die Eltern waren zu dem Zeitpunkt 23 (Mutter) und 25 (Vater) Jahre alt.

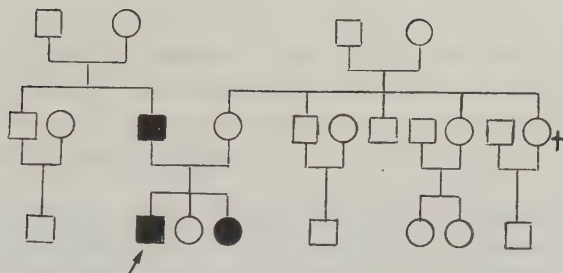


Abb. 16: Stammbaum der Familie H.
 Patient: laterale Halszyste, $2/3$ -Aplasie des
 M. pectoralis major rechts, Penishypo-
 plasie mit Phimose
 Schwester: Syndaktylie 2. und 3. Zehe rechts
 Vater: Syndaktylie 2. und 3. Zehe rechts

Fall 6: S. P., weiblich, geb. 15.2.1967

Das Mädchen mit lateraler Halsfistel links ist das vierte Kind gesunder Eltern. Das erste Kind, ein Knabe, war mit einem Herzfehler am ersten Lebenstag verstorben (1964). Im Jahr darauf kam es zu einem Abort in mens III. Die Schwester der Patientin wurde dann 1966 ohne Fehlbildungen geboren.

Das Mädchen kam termingerecht mit 3250g auf die Welt, die Mutter war 28, der Vater 30 Jahre alt.

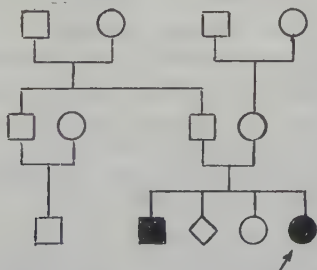


Abb. 17: Stammbaum der Familie P.
 Patientin: laterale Halsfistel links
 Bruder: angeborener Herzfehler (+)

Drei der fünf Fallvorstellungen weisen auf eine mögliche Vererbbarkeit bei der Entstehung der lateralen Halsfisteln und -zysten hin. ENGLISH und KAY (1973) geben ein Wiederholungsrisiko für Kinder von Patienten mit 5% an, ENBOM et al. (1979) glauben eine Vererbungsrate von 35% feststellen zu können.

In unserem Krankengut ergibt sich ein Risiko von etwa 13%. In drei von insgesamt 23 Fällen gibt es familiäre Häufung. Alle Zahlen dürften aber inkorrekt sein, da es möglich ist, daß sowohl in der Elterngeneration als auch bei den Kindern manche Zysten bisher ^{et al.} unbemerkt - da symptomlos - geblieben sind. Die von ENBOM (1979) errechneten 35% lassen sich durch die Fallzahlen nicht rechtfertigen. Daß eine familiäre Häufung möglich ist, belegen die Arbeiten von ROWLEY (1969), HUNTER (1973), DEANE und TELANDER (1978) und ENBOM (1979). Es wird für diese Familien eine autosomal dominante Vererbung mit variabler Expressivität und unvollständiger PENETRANZ angenommen. (ROWLEY 1969).

Die Möglichkeit eines entwicklungshemmenden Einflusses durch intrauterin wirksame exogene Noxen wird in der Literatur nicht erörtert. Da die Genese der branchialen Fisteln und Zysten aber auch mit der Erklärung eines dominanten Erbganges nicht zweifelsfrei geklärt ist, soll noch einmal auf Kapitel 2.2.4 b dieser Arbeit verwiesen werden: neben exogenen Einflüssen wie Alkohol, Nikotin, Medikamenten und einem Rötelnkontakt - alle um die 8. - 12. Schwangerschaftswoche wirksam - hatten vier von 22 Frauen im gleichen Zeitraum Blutungen und acht zuvor eine Fehlgeburt erlitten (36% !), davon fünfmal sicher in mens II und III (in zwei Fällen ist der Termin des Aborts unsicher).

Wenn auch in 20% aller Schwangerschaften Blutungen vorkommen (KRAUSS und SABBAGH 1971, MAU und NETTER 1972), so sind gerade die Abortus-imminens- (18%) und die Fehlgeburtenrate (36%) bei branchiogenen Fisteln und Zysten in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise hoch (siehe Kapitel D, e, Seite 120 ff.).

Zum Wiederholungsrisiko innerhalb einer Geschwisterreihe, wie in unserem Fall 1, die beiden türkischen Mädchen, können keine Literaturangaben gemacht werden.

Gleichzeitige Hörverluste, wie bei ROWLEY (1969) und HUNTER (1973) beschrieben, sind bei unseren Patienten nicht beobachtet worden.

3. G A L L E N G A N G S A T R E S I E / - H Y P O P L A S I E

3.1 Entwicklungsgeschichte

In der Mitte der dritten Woche tritt am Ende des Vorderdarms die Leberanlage (Leberdivertikel) als Ausbuchtung des Entoderms auf. Sie bildet lebhaft proliferierende Zellbälkchen, die in das mesogastrium ventrale (später ligamentum falciforme und omentum minus) eindringen. Der Verbindungsgang zwischen Leberdivertikel und Vorderdarm (Duodenum) verengt sich und entwickelt sich zu den extrahepatischen Gallenwegen, die in der frühen Fetalzeit zunächst noch durchgängig sind, danach durch Epithelproliferation verschlossen werden und später (6. Woche) über eine Vakuolisierung ihr Lumen zurückerhalten (STARCK 1965).

Die intrahepatischen Gallenwege leiten sich von den Leberzellbälkchen ab und finden erst später Verbindung mit den extrahepatischen Gallengängen (KRANT und SVENSON 1973).

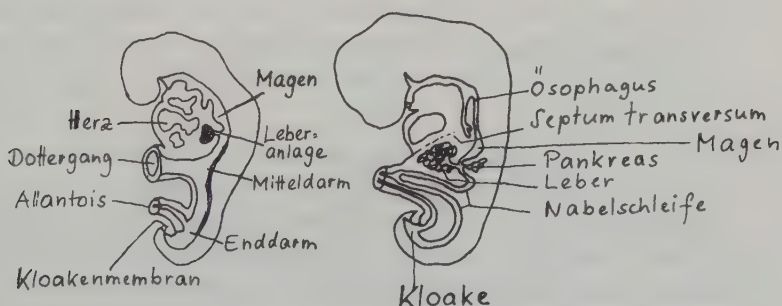


Abb. 18: A Primitiver Gastrointestinaltrakt bei einem 3-mm-Embryo (etwa 25 Tage alt).
Entwicklung des Leberdivertikels.

B 5-mm-Embryo (etwa 32 Tage alt).
Die epithelialen Leberstränge dringen in das Mesenchym des Septum transversum ein.

Entnommen aus: LANGMAN 1972

3.2 Pathogenese

Über die Pathogenese der Gallengangsatresien bzw. -hypoplasien besteht keine Einigkeit.

Nach einer alten Theorie von YLPPÖ (1913) muß man die Ursache der Krankheit in einer mangelhaften Rekanalisation der durch Epithelproliferation solide gewordenen Gallengänge sehen (sechste Woche). Diese Ansicht wird von vielen Autoren geteilt (HOLMES 1916, LADD 1935, POPPER 1952, GROSS 1953, AREY 1965, DANKS 1965, alle zitiert nach VÉGHÉLYI 1965, KRANT und SVENSON 1973, LILLY und CHANDRA 1974, KÜNZER und WEHINGER 1977). Auch LEHMANN (1972) unterstützt diese Meinung der primär angeborenen Fehlbildung, da Familien- und Zwillingsbeobachtungen vorkommen und somit die Beteiligung eines genetischen Faktors wahrscheinlich machen.

LILLY und CHANDRA (1974) berichten außerdem von 10 - 15% Begleitfehlbildungen (Malrotation, Situs inversus, Polysplenie, fehlende Vena cava inferior, praeduodenale Vena porta, zweigeteilte Leber und eine Arteria-hepatica-Mißbildung) und glauben damit an den Einfluß eines gemeinsamen entwicklungshemmenden Faktors während einer kritischen Phase in der Leber- und Darmentwicklung. Die Gallengangshypoplasie soll dabei eine Vorstufe zur Gallengangsatresie darstellen, welche vollständig erst einige Tage nach der Geburt in Erscheinung tritt (LILLY und ALTMAN 1979).

Andere Autoren nehmen antenatale entzündliche Einflüsse, z.B. maternelle Hepatitisinfektionen an und begründen dies mit den mikroskopisch nachweisbaren entzündlichen Prozessen, sowie dem seltenen oder fehlenden Nachweis von Atresien bei Früh- oder Totgeborenen (ENGERT 1980). Auch fehlende Begleitfehlbildungen werden angeführt.

BLÄKER (1980) vermutet Durchblutungsstörungen, metabolische Defekte (Veränderung des Galleflusses) und Infektionen als Ursachen einer Obliteration in der späten Fetalzeit.

LANDING (1974) schlug als Bezeichnung "Obstruktionscholangiopathie des Kindesalters" vor.

KOOP (1975) schlägt als Überbegriff für Atresie und Hypoplasie "Progressive extrahepatische Gallengangsobstruktion des Neugeborenen" vor.

3.3 Pathologische Anatomie

Prinzipiell können die extrahepatischen von den intrahepatischen Gallengangsatresien bzw. -hypoplasien unterschieden werden. Daneben kommen kombinierte Formen vor.

Nach der Häufigkeit überwiegt die extrahepatische Form; die Atresie oder Hypoplasie der intrahepatischen Gallenwege ist sehr selten; eine Kombination beider Fehlbildungen beläuft sich auf ca. 15% ENGERT (1980).

Extrahepatische Gallengangshypoplasien können eventuell durch eine Portoenteroanastomose nach KASAI operiert werden (KASAI 1975).

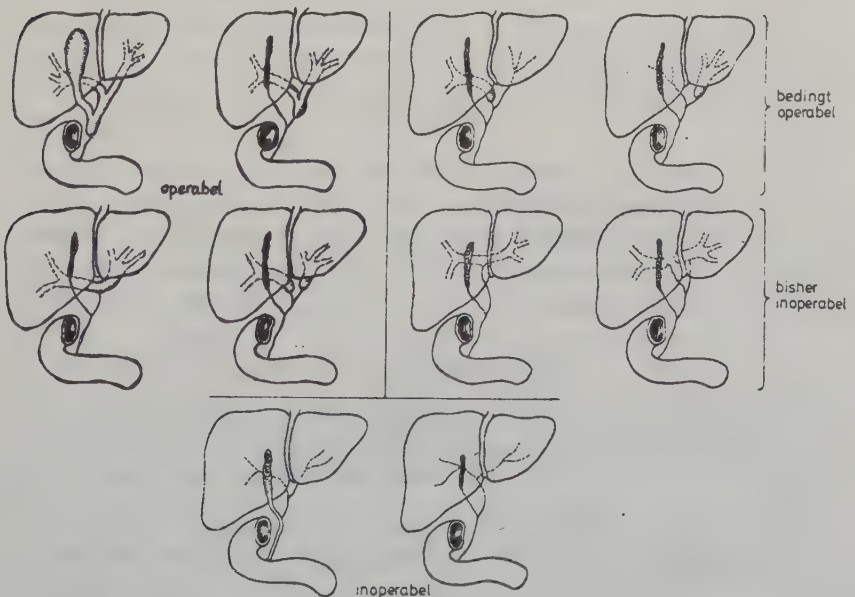


Abb. 19: Typen der Gallengangsatresien (-hypoplasien).
Entnommen aus: HASSE (1973)

3.4 Eigene Fälle und Diskussion

α) GALLENGANGSATRESIE

Von 1970 bis 1974 wurden 16 Kinder mit einer Gallengangs-
atresie behandelt; davon waren fünf Erstgeborene, acht Zweit-
geborene und drei Dritt- oder Mehrgeborene. Nach TÜNTE (1968)
stehen die Patienten mit Gallengangsatresie häufiger an spä-
terer Stelle in der Geschwisterreihe.

Das männliche Geschlecht überwog knapp mit neun Knaben gegen-
über sieben Mädchen. Rechnet man die sechs Kinder mit Gallen-
gangshypoplasie noch hinzu (vier Mädchen, zwei Knaben; siehe
Kap. 3.4 (3), Seite 51), so sind es elf Mädchen und elf Kna-
ben. GROSFELD und CLATHWORTHY geben 1973 ebenfalls ein Ver-
hältnis von 1:1 an, ebenso LEHMANN (1972). TÜNTE (1968) hat
in seinem Krankengut 20 Knaben und 12 Mädchen, wohingegen
LILLY und ALTMAN (1979), wie auch ENGERT (1980) ein Überwiegen
des weiblichen Geschlechts feststellen.

Angaben zur Häufigkeit der Fehlbildung sind in Tabelle 13
aufgeführt.

CAMERON und BUNTON (1960)	1:25-30 000
DANKS und BODIAN (1963)	1:25 000
VEGHELYI (1965)	1:20 000
TÜNTE (1968)	1:15 400
GROSFELD und CLATWORTHY (1973)	1:16 000
LILLY und ALTMAN (1979)	1:25 000

Tabelle 13: Häufigkeitsangaben für Patienten
mit Gallengangsatresie.

a) Familienanamnese

Das Alter der Mutter bei Geburt der Kinder mit Gallengangs-atresie bewegt sich in dem Bereich von 18 bis 37 Jahren (Tabelle 14).

Alter/ Jahre	15-20	21-25	26-30	31-35	36-40	über 41
Mutter	1	6	4	2	3	-
Vater	-	4	3	7	2	-

Tabelle 14: Altersverteilung der Eltern bei Geburt der 16 Kinder mit Gallengangsatresie.

TÜNTE (1968) findet in den untersuchten Fällen keine auffällige Altersverteilung der Eltern.

Außer einem angeborenen Herzfehler (Schwester der Mutter eines Patienten) waren keine weiteren Fehlbildungen in den Familien bekannt. Ein Patient hat einen Zwillingsbruder, bei dem lediglich eine Retentio testis bekannt ist.

Familiäre Häufung bei der seltenen Gallengangsatresie wird in der Literatur kaum beschrieben (GROSFELD und CLATWORTHY 1973). LEHMANN (1972) gibt jedoch eine genaue Darstellung verschiedener Literaturarbeiten (u.a. RUMLER 1961), wo eine Gallengangs-atresie bei mehreren Geschwistern nachgewiesen wurde.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Vor dieser Schwangerschaft hatten drei Mütter Fehlgeburten (zweimal mens III, einmal mens VI), eine andere Mutter hatte eine Frühgeburt (mens VIII) erwähnt.

Regelmäßiger Alkoholgenuß während der Schwangerschaft wurde einmal angegeben, eine Frau rauchte mehr als 20 Zigaretten pro Tag.

Medikamente wurden in neun Fällen eingenommen: Laxantien während der ganzen Schwangerschaft (einmal), Antiemetica (einmal mens I-V, einmal mens II-V), einmal Chologom^R

(mens I-IV), einmal ein Antibioticum (Substanz unbekannt, mens I), sowie Penicillin (mens IV); eine "Spritze beim Zahnarzt" (mens VIII) und eine Hormonbehandlung mit Gravibion^R (mens I-III) wurden ebenso erwähnt.

Eine Mutter hatte im zweiten Schwangerschaftsmonat Ameny^R-Tabletten (das Präparat wurde inzwischen aus dem Handel gezogen wegen fraglicher carcinogener Wirkung) eingenommen und zeigte regelmäßig Blutdruckwerte um 160/100 mm Hg. Außerdem bestand eine Rh-Inkompatibilität.

Erbrechen trat im Verlauf von zwei Schwangerschaften auf (mens I-V, mens II-V), über Blutungen berichteten ebenfalls zwei Mütter (mens III, I).

Eine Frau hatte im ersten Monat einen Harnwegsinfekt und im vierten Monat eine Mandelentzündung bekommen.

Ein Hydramnion war bei einer Schwangeren vorhanden.

Dreimal mußte die Geburt eingeleitet werden (zweimal wegen Übertragung, einmal bei mekoniumhaltigem Fruchtwasser in der 37. Woche). Insgesamt war in zwei Fällen mekoniumhaltiges Fruchtwasser aufgefallen.

Zwei Geburten wurden durch Zangenextraktion beendet; ein Kind wurde um zwei Wochen zu früh aus Steißlage geboren, in einem anderen Fall kam die Mutter bereits in der 28. Woche zur Entbindung und brachte das Kind aus Fußlage bei Hydramnion zur Welt. Eine Geburt war eine Zwillingsgeburt.

Plazentainsuffizienz bei Plazentainfarkten wurde einmal bekannt. Die Verteilung der Geburtsgewichte ergibt sich aus Tabelle 15.

Geburts- gewicht (g)	unter 2500	bis 3000	bis 3500	bis 4000	bis 4500
Anzahl	2	5	5	3	1

Tabelle 15: Verteilung des Geburtsgewichts von 16 Patienten mit Gallengangsatresie.

c) Nebendiagnosen (Begleitfehlbildungen)

Von 16 untersuchten Kindern wurden bei sechs die folgenden Nebendiagnosen gestellt:

Patient Nr.	Art der Fehlbildung bzw. Nebendiagnose
1	Trisomie 21 Analatresie Brachydaktylie Praeaurikuläre Fisteln Praeaurikularanhänge Mikrophthalmus mit Netzhaut-Aderhautkolobom bds.
2	Aplasie der 1.-3. Rippe links Mamillenaplasie "Kongen.Glomerulonephrose" Pädatrophie
3	Hackenfuß Hüftgelenksdysplasie
4	Hackenfuß Leistenhernie
5	Vitium cordis
6	Leistenhernie

Tabelle 16: Begleitende Fehlbildungen bei sechs von 16 Kindern mit Gallengangsatresie.

Selbst unter Vernachlässigung der Leistenhernie als weniger bedeutsamer Nebendiagnose, fällt im vorliegenden Patientengut immer noch ein sehr hoher Prozentsatz an Begleitfehlbildungen auf (mehr als 30%). Literaturwerte reichen von "nicht vorhanden" (nach LILLY und CHANDRA (1974) in den meisten Kinderchirurgiebüchern; ENGERT 1980), über 10-15% (LILLY und ALTMAN 1979) bis zu 57% (RUMLER 1961, zit. nach LEHMANN 1972). In Sektionsstatistiken werden sicher prozentual mehr Fehlbildungen gefunden.

LILLY und CHANDRA (1974) haben in einem genau--größtenteils autoptisch - untersuchten Kollektiv von 22 Kindern mit Gallengangsatresie in sechs Fällen (27%) begleitende intestinale und vasculäre Anomalien nachgewiesen und gewertet.

BLÄKER (1980) erwähnt gehäuftes Auftreten der Gallengangsatresie bei Patienten mit chromosomalen Anomalien (Trisomie 17, 18 und 21, sowie Turner-Syndrom), ebenso KASAI (1975, Turner-Syndrom) und LEHMANN (1972, Trisomie 21).

Nach LEHMANN (1972) sind Mißbildungen an Darm, Milz, Urogenitaltrakt, an Gesicht und Gliedmaßen sowie angeborene Herzfehler nicht ungewöhnlich im Zusammenhang mit der Gallengangsatresie.

Die Tabelle 17, Seite 49, zeigt hierzu in der Übersicht die Befunde verschiedener Autoren. Im vorliegenden Krankengut scheinen die sechs in Tabelle 16, Seite 47, aufgeführten Fälle - z.B. Patient Nr. 1 und 5 - diese Literaturangaben zu untermauern.

Autor	Begleitfehlbildungen
VÉGHELYI (1965)	Malrotation Coecum mobile Situs inversus
LEHMANN (1972) (Literatur bei RUMLER, 1961)	Situs inversus Coecum mobile bei Mesenterium ileocolicum commune → Angeborene Herzfehler Ductus Botalli Fehlbildungen der Milz Fehlbildungen des Harntraktes Zystenniere, Hufeisenniere Gaumenspalte Mikrognathie → Darmatresie Phokomelie → Polydaktylien Ovarialzysten → Trisomie 21
LILLY und CHANDRA (1974)	Malrotation Lebersymmetrie Situs inversus Fehlende v.cava inferior Praeduodenale v.porta
KASAI (1975)	Turner-Syndrom Kraniostenose
LILLY und ALTMAN (1979)	Malrotation Situs inversus Polysplenie Praeduodenale v.porta Fehlende v.cava inferior Zweigeteilte Leber A.hepatica-Fehlbildung
BLÄKER (1980)	Trisomie 17 und 18 → Trisomie 21 Turner-Syndrom

Tabelle 17: Begleitfehlbildungen bei Gallengangsatresie in verschiedenen Publikationen.
(→: Begleitfehlbildungen in unserem Krankengut vgl. Tabelle 16, Seite 47)

d) Kasuistik

Fall 1: S.D., männlich, geb. 25.10.1971

Der Knabe S.D. kam als viertes Kind gesunder Eltern zur Welt. Die Schwester der Mutter des Patienten ist mit 12 Jahren an einem angeborenen Herzfehler verstorben. Andere angeborene Krankheiten sind in der Familie nicht bekannt.

Die Mutter unseres Patienten mußte sich bereits mit 24 Jahren, sechs Jahre vor der Geburt des Kindes, einer Cholecystektomie unterziehen. Ein Harnwegsinfekt erschwerte die Schwangerschaft in mens I. Drei Monate später erkrankte die Mutter an einer Angina und bekam Penicillin verordnet. Zusätzlich nahm sie bis zum fünften Schwangerschaftsmonat Cholagogum^R ein.

Im dritten Monat trat eine Blutung auf, 1960 war es zu einer Fehlgeburt gekommen (mens III). In der 37. Woche mußte die Geburt aufgrund von mekoniumhaltigem Fruchtwasser eingeleitet werden, das Kind wog 3400g und hatte eine Hepatomegalie sowie eine Leistenhernie links.

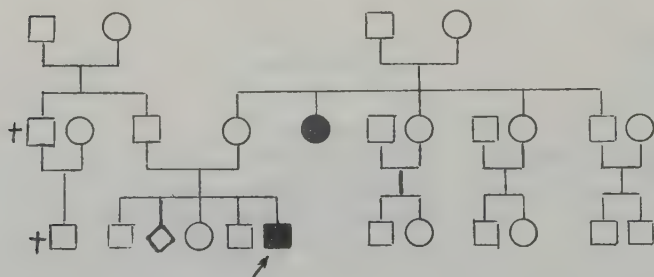


Abb. 20: Stammbaum der Familie D.
Patient: Gallengangsatresie
Tante: Angeborener Herzfehler (+)

β) GALLENGANGSHYPOPLASIE

Unter der Diagnose Gallengangshypoplasie wurden im obengenannten Zeitraum sechs Kinder behandelt. Es waren vier Mädchen und zwei Knaben (zum Geschlechtsverhältnis siehe Kap. 3.4.α), Seite 44), zweimal war das erste Kind einer Geschwisterreihe, zweimal das zweite und zweimal das dritte betroffen.

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter lag zwischen 22 und 33 Jahren, das der Väter zwischen 27 und 35 Jahren.

Alter	15-20	21-25	26-30	31-35	36-40
Mütter	-	2	2	1	-
Väter	-	-	3	2	-

Tabelle 18: Altersverteilung der Eltern von fünf Kindern mit Gallengangshypoplasie.

Es kann nur über fünf Kinder berichtet werden, da in einem Fall - einem Waisenkind - keine Familienanamnese mittels Fragebogen zu erheben war. Soweit feststellbar, handelte es sich um eine Zwillingsgeburt; das Zwillingsgeschwister (Geschlecht unbekannt) soll mit einem Vitium cordis und einem Geburtsgewicht von 2500g geboren worden sein, wohingegen der Patient (ein Junge) mit 1250g pädatroph zur Welt kam.

In einer anderen Familie hatten die Mutter und die Schwester unseres Patienten eine Hüftgelenksdysplasie (siehe Kap. 3.4 β) d, Seite 53).

Der Bruder eines Patienten kam mit einer hypertrophischen Pylorusstenose zur Welt.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Frühere Fehl- oder Totgeburten sind von keiner Mutter bekannt.

Alle Frauen verneinen Alkoholkonsum oder Zigarettenrauchen während der Schwangerschaft.

Eine Schwangere nahm Laxantien ein, in einem anderen Fall wurde gegen Ende der Schwangerschaft Rennie^R bei Sodbrennen eingenommen, einmal Penicillin bei Sinusitis frontalis.

Übelkeit bestand in drei Fällen, einmal lediglich zu Beginn, zweimal wohl remittierend während der ganzen Schwangerschaft in Verbindung mit einer Praeeklampsie.

In diesen beiden Fällen waren erhöhte Blutdruckwerte, Proteinurie, Oedeme und heftiges Erbrechen festgestellt worden.

Eine Rötelninfektion in mens V wurde in einem Fall bekannt (siehe Kap. 3.4 (3) d), Seite 53), eine andere Mutter - mit Praeeklampsie - erwähnte eine Sinusitis frontalis.

Ein Kind wurde vier, ein anderes zwei Wochen zu früh geboren, in einem Fall kam es zu einer Zwillingsgeburt, einmal wurde wegen Steißlage eine Sectio caesarea durchgeführt.

Geburts- gewicht (g)	unter 2000	bis 2500	bis 3000	bis 3500	bis 4000	über 4500
Anzahl	1	1	3	-	-	1

Tabelle 19: Geburtsgewichte von sechs Kindern mit Gallengangs-
hypoplasie.

c) Nebendiagnosen (Begleitfehlbildungen)

Bei drei Patienten wurden folgende Befunde erhoben (Tabelle 20):

Patient Nr.	Art der Fehlbildung bzw. Nebendiagnose
1	Muskelwandhypoplasie der Bauchdecken
2	Hydrocele testis Leistenhernie Verkürztes Zungenbändchen
3	Pylorusstenose

Tabelle 20: Nebendiagnosen bei drei Kindern mit Gallengangshypoplasie.

Zur Häufigkeit von Begleitfehlbildungen bei Gallengangsatriesie/-hypoplasie siehe Kap. 3.4α) c), Seite 47/48.

d) Kasuistik

Fall 3: S.S., weiblich, geb. 19.9.1969

Das Mädchen S.S. kam als zweites Kind zur Welt. Die ältere Schwester wurde wie die Mutter mit einer Hüftgelenksdysplasie geboren. Die Mutter starb im Alter von 31 Jahren, vier Jahre nach der Geburt, an den Folgen eines Zervix-Carcinoms.

Den Angaben des Vaters zufolge hat im fünften Monat eine manifeste Rötelninfektion bestanden; in den ersten drei Monaten kam es zu einer Hyperemesis gravidarum mit Beinoedemen, und in mens VII-VIII sollen Blutungen aufgetreten sein.

Eine Blutgruppenunverträglichkeit wurde ebenfalls erwähnt.

Das Kind wurde mit 2800g 14 Tage zu früh geboren und entwickelte neben der Gallengangshypoplasie einen Pylorospasmus. Bei der Geburt waren die Eltern 27 (Mutter) und 28 (Vater) Jahre alt gewesen.

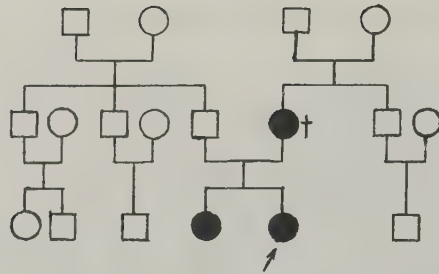


Abb. 21: Stammbaum der Familie S.
Patient: Gallengangshypoplasie und Pylorusstenose
Mutter: Hüftgelenksdysplasie
Schwester: Hüftgelenksdysplasie

Bei einer Häufigkeit von 1:15400 bis 1:25000 (DANKS und BODIAN 1963, TünTE 1968, GROSFELD und CLATWORTHY 1973) überblicken die Autoren bei der Gallengangsatesrie jeweils nur kleine Patientenkollektive. Über familiäre Häufung wurde verschiedentlich berichtet. LEHMANN (1972) hat diesbezügliche Literaturangaben seit 1855 gesammelt und ausführlich dargestellt. Angesichts dieser zum Teil durch Operation und Autopsie gut belegten Ergebnisse über das Vorkommen der Gallengangsatesrie innerhalb einer Geschwisterschaft bzw. Familie sind genetische Einflüsse nicht ganz auszuschließen. LEHMANN (1972) nimmt speziell für diese Fälle sogar ein autosomal-rezessives letal wirkendes Gen an. Eine Stütze für die Theorie der Vererblichkeit dürften auch die teilweise beschriebenen begleitenden Fehlbildungen an anderen Organen (gerade auch die des Darmes) sein (siehe Kap. 3.4α) c) Nebendiagnosen, Seite 47, Tabelle 17, Seite 49). Die Tatsache, daß die Entwicklung des Gallengangsystems mit der Differenzierung anderer Organe zeitlich zusammenfällt, (5. - 10. Embryonalwoche) läßt LEHMANN (1972) die pleiotrope Wirkung des Gens oder der Gene vermuten, die die Fehlbildungen der Gallenwege bewirken.

Selbst unter Berücksichtigung der beschriebenen Familienfälle werden exogene Einflüsse wohl eher die Hauptursache darstellen, da Berichte über solitäres Vorkommen der Gallenwegsatesrien überwiegen. DANKS und BODIAN (1963) konnten unter 52 Patienten mit Gallengangsatesrie keine weiteren Fälle in der Familie finden und messen der Erbllichkeit keine bedeutsame Rolle zu. Nach TÜNTE (1968) werden im Herbst und Winter bzw. in ländlichen Gebieten mehr Kinder mit Gallengangsatesrie geboren als im Frühjahr und Sommer und in Industriegebieten. Der Autor wertet dies als Hinweis auf eine exogene Ursache der angeborenen Gallengangsatesrie.

Für den entscheidenden Zeitraum in der Entwicklung des Gallengangsystems (5. - 10. Embryonalwoche, siehe Kap. 3.1 und bei LEHMANN 1972) konnten im Rahmen unserer Untersuchung anamnestisch kaum exogene Einflüsse gefunden werden, die man als potentiell entwicklungshemmend ansehen könnte (einmal Cholagogum^R-Einnahmen bei Gallenbeschwerden, zweimal Hormonbehandlungen bei Abortus

imminens und Blutung). Im weiteren Schwangerschaftsverlauf erkrankte eine Frau an Sinusitis frontalis, eine andere berichtete von einer Mandelentzündung in Mens IV. Beide wurden mit Penicillin antibiotisch behandelt.

Eine Rötelninfektion in mens V wurde in einem Fall beobachtet, jedoch keine weiteren viralen Erkrankungen, insbesondere gab es nirgendwo Anhaltspunkte für ein Hepatitisvirus, was die Theorie der neonatalen Hepatitis hätte untermauern können. Familiär gehäuftes Auftreten wurde nicht beobachtet.

Von den zwei Zwillingsfällen unseres Krankengutes sind beim einen keine Angaben über Erkrankung oder Zustand des Zwillings vorhanden, da die türkische Familie in die Heimat zurückgekehrt ist; im anderen Fall handelte es sich um Waisenkinder, von denen lediglich bekannt war, daß das Zwillingsgeschwister mit einem Vitium cordis zur Welt kam und verstarb.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann man für die sehr seltene Krankheit nur unbefriedigende Richtlinien für eine genetische Beratung geben. Angesichts der zum Teil recht auffälligen Anamnesen in verschiedenen Publikationen (siehe Kap. 3.4 α) c), Seite 47 ff.) und vor allem LEHMANN 1972) sollte in Zukunft aber größeres Augenmerk auf etwaige Begleitfehlbildungen gerichtet werden, die durch manche Autoren übereinstimmend nachgewiesen wurden (VÉGHÉLYI 1965, LEHMANN 1972, LILLY und CHANDRA 1974, KASAI 1975, LILLY und ALTMAN 1979^{x)} und für die es auch in unserem Krankengut Hinweise gab (siehe Tabelle 16, Seite 47). Es sei dort besonders auf Patient Nr. 1 verwiesen, der in Übereinstimmung mit obigen Literaturstellen multiple Mißbildungen aufwies, u.a. eine Analatresie, eine Trisomie 21 und eine Brachydaktylie.

Ein Vitium cordis wurde in einem Fall zusätzlich diagnostiziert, es gibt jedoch noch zwei Familien, wo diese Fehlbildung auch noch bei anderen Familienmitgliedern auftritt (Zwilling bzw. Tante des Patienten). Auch die Hüftgelenksdysplasie und die angeborene Pylorusstenose kamen in unserem Kollektiv sowohl als Begleitfehlbildung als auch bei Familienmitgliedern vor. Auch in dieser Hinsicht sollten in Zukunft alle Familienmitglieder eines Patienten mit Gallengangsatresie genauer untersucht und die Bemühungen um etwaige Operationsbefunde oder Autopsieberichte Verstorbener verstärkt werden.

4. S P I N A B I F I D A

4.1 Entwicklungsgeschichte

Das zentrale Nervensystem entsteht zu Beginn der dritten Entwicklungswoche als längliche, pantoffelförmige Platte aus verdicktem Ektoderm (Neuralplatte) (siehe Abb. 22).

Die seitlichen Ränder richten sich bald auf und bilden die Neuralwülste (Neuralfalten); dazwischen entsteht die Neuralrinne. Mit fortschreitender Entwicklung richten sich die Neuralfalten weiter auf, wandern auf die Mittellinie zu und verschmelzen miteinander, so daß das Neuralrohr entsteht (Abb. 23, Seite 58).

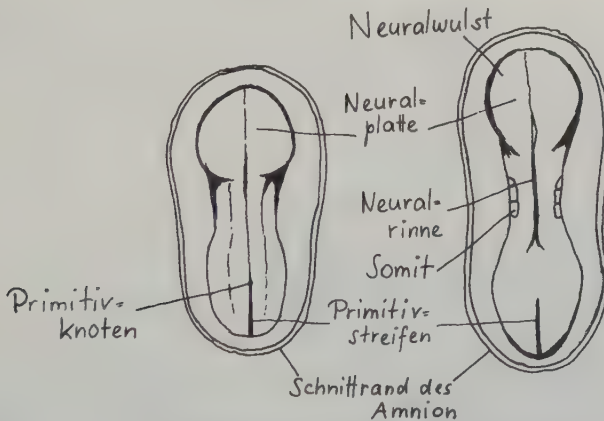


Abb. 22: A Dorsalansicht eines Embryos kurz vor der Somitenbildung (etwa 14 mm, Alter 18 Tage).
Amnion entfernt, Neuralplatte sichtbar.

B Dorsalansicht eines etwa 20 Tage alten menschlichen Embryos.
Auftreten der Somiten, Entwicklung der Neuralrinne und der Neuralfalten.

Entnommen aus: LANGMAN 1972

Die Verschmelzung beginnt im Bereich des vierten Somiten und schreitet von dort aus gleichzeitig in kranialer und kaudaler Richtung fort. Am kranialen und kaudalen Ende des Embryo erfolgt die Vereinigung später, so daß über den Neuroporus anterior bzw. Neuroporus posterior vorübergehend eine offene Verbindung zwischen dem Lumen des Neuralrohrs und der umgebenden Amnionhöhle besteht (STARCK 1965, LANGMAN 1972).

Der Verschluß des Neuroporus anterior findet am 23. Tag und der des Neuroporus posterior am 25. Tag statt (25., bzw. 27. Tag nach NEUHÄUSER 1980).

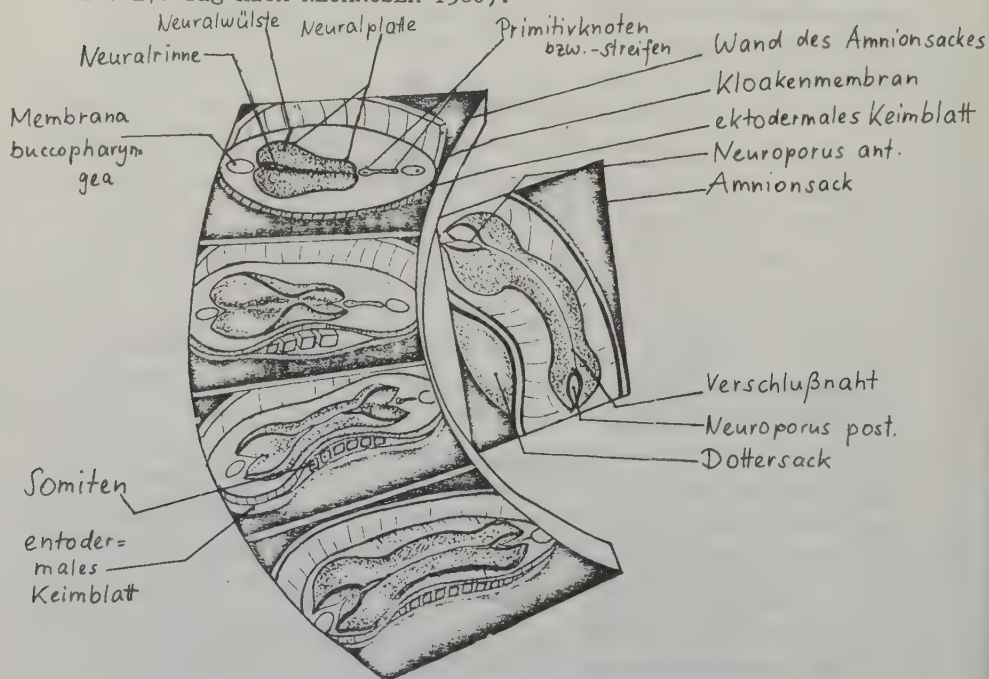


Abb. 23: Verschluß der Neuralplatte zum Neuralrohr (siehe Text).

Entnommen aus: RAZEK 1978

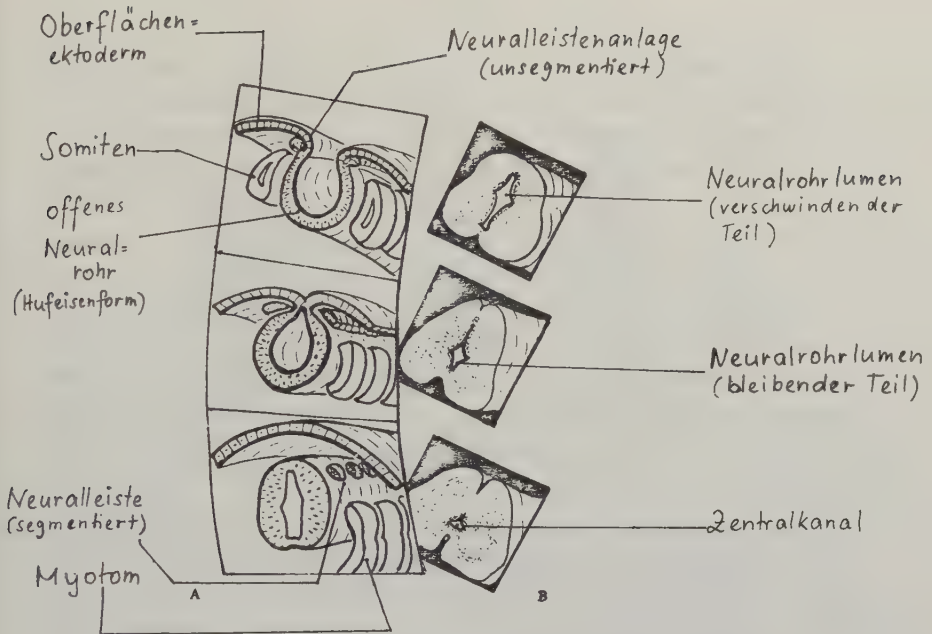


Abb. 24: A Entstehung der Neuralleiste und Verschluss des Neuralrohrs.

B Neuralrohr-lumen geht im Rückenmarksbereich dorsal zurück und bildet ventral den Zentralkanal.

Entnommen aus: RAZEK 1978

Im dritten Monat, wenn die Scheitel-Steißlänge etwa 30 mm beträgt, erstreckt sich das Rückenmark noch über die gesamte Länge des embryonalen Wirbelkanals. Mit zunehmendem Alter jedoch entwickelt die Wirbelsäule ein größeres Längenwachstum als das Neuralrohr: das kaudale Rückenmarksende wird immer weiter nach kranial verlagert. Bei Geburt endet es in Höhe des dritten Lendenwirbels (Abb. 25, c).

Infolge dieses unterschiedlichen Längenwachstums verlaufen die Spinalnerven von ihrem Ursprungssegment im Rückenmark zu dem entsprechenden Segment der Wirbelsäule schräg nach kaudal. Beim Erwachsenen endet das Rückenmark auf der Höhe von L 2. Kaudal besteht das Zentralnervensystem nur noch aus dem Filum terminale internum, welches die ursprüngliche Ausdehnung des ZNS erkennen läßt. Hier vereinigen sich auch die untersten Nervenfasern zur Cauda equina (STARCK 1965, LANGMAN 1972).

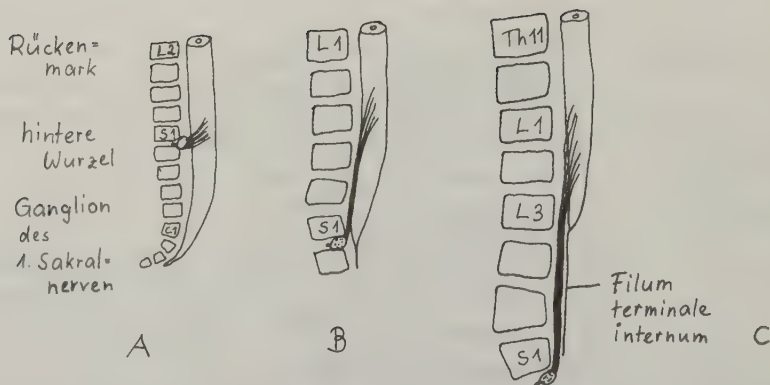


Abb. 25: Schematische Darstellung des kaudalen Rückenmarks und seiner Beziehung zur Wirbelsäule in verschiedenen Entwicklungsstadien.

A Etwa im 3. Monat

B Am Ende des 5. Monats

C Beim Neugeborenen

Entnommen aus: LANGMAN 1972

4.2 Pathogenese

Ursächlich wird eine embryonale Hemmungsmißbildung im Bereich des Neuralrohres und des Wirbelkanals angenommen (GERLACH und JENSEN 1969, SHULMAN 1973, SEIFERTH 1977, OSAKA et al. 1978).

Die sensitivste Phase des ZNS für teratogene Einflüsse soll zwischen dem Beginn der dritten und der sechsten Embryonalwoche liegen (MELNICK 1977). Wird die Embryologie zugrunde gelegt, so ist zu vermuten, daß die hemmenden Einflüsse vor dem Ende der vierten Woche auftreten müssen, da das Neuralrohr später bereits verschlossen ist (LANGMAN 1972). Der Verschluß des Neuroporus anterior erfolgt am 25. Tag, der des Neuroporus posterior am 27. Tag (NEUHÄUSER 1980). Zur Entwicklung des Nervensystems siehe auch Tabelle 21, Seite 63.

Nach BARRY (1963) handelt es sich bei der Entstehung der Spina bifida eher um eine Verschlußstörung der Wirbelbögen während der zehnten Woche. Die Meningen prolabieren dann in die offenen Wirbelbögen.

Eine andere, weniger unterstützte Theorie von GARDNER (1968/1973), beschreibt einen primären Verschuß des Neuralrohres. Durch übersteigerten Druck der cerebrospinalen Flüssigkeit soll es dann sekundär zur Ruptur des Neuralrohres und zur Ausbildung der Spina bifida kommen.

OSAKA et al. (1978) fordern, daß die Entstehung der Meningocele - im Gegensatz zur Myelomeningocele - nicht in der Embryonalzeit, sondern während der Fetalperiode zu suchen ist, da sie in einer großen Studie (35000 Embryonen und 4000 Feten) zwar an 92 Embryonen eine Myelomeningocele jedoch in keinem Fall eine Meningocele diagnostizieren konnten.

Hydrocephalus und Arnold-Chiari'sche Mißbildung konnte ebenfalls nicht im Embryonalstadium, sondern erst bei den Feten gefunden werden.

Ventrale Spaltbildungen sind die Folge einer Verdoppelung der Chorda dorsalis (siehe Wirbelsäulenentwicklung ABB. 26 A) (STARCK 1965). Oft besteht zusätzlich eine Spina bifida posterior (PACHE 1969).

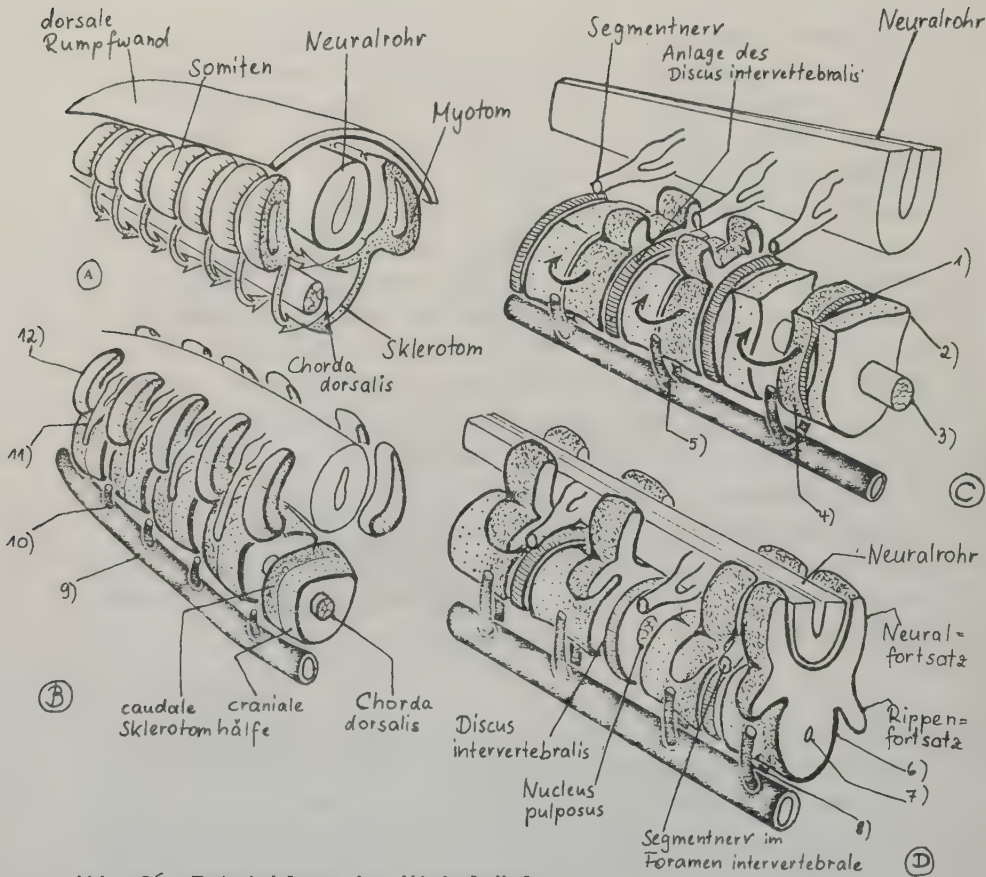


Abb. 26: Entwicklung der Wirbelsäule

- A Sklerotomzellen strömen Richtung Chorda dorsalis
 B Differenzierung der Sklerotome in locker gebaute kraniale und dichte kaudale Hälfte
 C Bildung der Intersegmentalspalten
 D Bildung des Wirbelkörpers, -bogens und des Discus intervertebralis.

Entnommen aus: RAZEK 1978

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| 1) Intrasegmentalspalte | 7) Chordarest |
| 2) craniale Sklerotomhälfte | 8) Segmentarterie |
| 3) Chorda dorsalis | 9) Aorta descendens |
| 4) caudale Sklerotomhälfte | 10) Segmentalarterie |
| 5) Segmentalarterie | 11) Segmentnerv |
| 6) Wirbelanlage | 12) Myotome |

Die Tabelle 21 zeigt in der Übersicht noch einmal die Entwicklung des menschlichen Nervensystems und die Folgen eines schädigenden Einflusses in den verschiedenen Entwicklungsphasen (vgl. dazu Tabelle 36, Seite 82, "Begleitfehlbildungen").

Tabelle 21 Zeitplan der Entwicklung des menschlichen Nervensystems (nach Gabriel, Millen und Ostertag).

Gestationszeit	Entwicklungsvorgang	Folge einer Läsion	
0-18 Tage	Anlage der drei Keimblätter	Kein Effekt oder Absterben	EMBRYONALZEIT
19-21 Tage	Neuralplatte, Neuralwulste, Neuralrinne	Vordere Verschlussstörung (18.-23. Tag)	
23-24 Tage	Augenbläschen	Induktionshydrozephalus (18.-60. Tag)	
24-28 Tage	Verschluss des Neuroporus anterior und posterior, Neuralrohr; Neuralleiste; Vorderhornzellen	<u>Anenzephalie</u> (nach 23. Tag); <u>Cranium bifidum</u> ; <u>Spina bifida</u> (nach 26. Tag)	
4 Woche	Stirn- und Scheitelhöcker; Rhombenzephalon; Auge; mediane Längsfissur	Holoprosenzephalie	
5 Woche	Riechlappen; Striatum; Kleinhirnanlage; Vorder- und Hinterwurzeln; Gefäßsystem	Zerebellare Hypoplasie; <u>Mikrozephalie</u> (30.-175. Tag); Störung der zellulären Proliferation (30.-175. Tag); Migrationsstörung	
7. Woche	Schläfenlappen		
8. Woche	Plexus chorioidei		
3. Monat	Balkenstrahlung; Umbiegung des Schläfenlappens (Entstehung der Insel); Balken, Septum pellucidum, Fornix; Kleinhirnobervurm	<u>Balkenaplasie</u> ; <u>Wurmmaplasie</u>	
4. Monat	Differenzierung des Kortex, der Meningen; Liquorzirkulation		
5.-6. Monat	Abgrenzung der Hirnlobi; primäre Furchen; neuronale Proliferation endet; Massenzunahme und Oberflächengliederung des Kleinhirns; Kommissuren vollständig; Foramina des IV. Ventrikels	Störung der zellulären Architektur Myelinisierungsstörung	FETALZEIT
7.-9. Monat	Schnelle Entwicklung der Gyri und Sulci; Sekundär- und Tertiärfurchen; Myelinisierung	Erstmal destruktiv-pathologische Prozesse	
6. Monat bis 1. Lebensjahr	Neuronale Migration; Gliazellproduktion; Myelinisierung; Bildung der axosomatischen und axodendritischen Verbindungen	Störungen der zerebralen und zerebellaren Mikroarchitektur	

Tabelle 21: Zeitplan der Entwicklung des menschlichen Nervensystems (nach GABRIEL, MILLEN und OSTERTAG).
Entnommen aus: NEUHÄUSER 1980

4.3 Pathologische Anatomie

Der Begriff Spina bifida wurde erstmals von Nicholas TULPIUS 1641 und in seinem Buch "Observationes Medicae" benutzt (BROCKLEHURST 1978). Damit ist zunächst lediglich die Teilung (Nichtvereinigung) eines Wirbels in der Mittellinie beschrieben. Der mangelnde Verschuß des Wirbelbogens ist ein häufiger röntgenologischer Zufallsbefund.

1. <u>Spina bifida cystica</u> <u>oder aperta</u>	2. <u>Spina bifida occulta</u>
1.1 Myelomeningocele offen geschlossen	2.1 alleiniger Wirbeldefekt
1.2 Meningocele	2.2 Wirbeldefekt und Mißbildung

Tabelle 22: Einteilung der Spina bifida.

Entnommen aus: STARK 1977

S p i n a b i f i d a

Unter dem Begriff Spina bifida werden alle Spina-bifida-Läsionen zusammengefaßt, die entweder vollkommen offen oder nur unvollständig bzw. von einer unvollständig epithelialisierten Haut (Membran) bedeckt sind.

Alle Läsionen sind einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt (BROCKLEHURST 1978).

Myelomeningocele

Die bei weitem verbreitetste Variation der Spina bifida ist die Myelomeningocele (80% bei KRAWINKEL 1974).

Der Defekt erstreckt sich meist über mehrere Vertebralsegmente.

Der Bruchsack kann offen sein, dann liegt das deformierte Rückenmark in Form einer flachen Neuralplatte (Myeloschisis) oberflächlich aus dem Spinalkanal prolabierte. Die Öffnung des Zentralkanal ist in der Mitte sichtbar, die Neuralplatte wird von Arachnoidea umgeben. Am Defektrand ist die Dura mit der Haut verbacken (STARK 1977, BROCKLEHURST 1978) (Abb. 27 D, Seite 66).

Bei der geschlossenen Form sind Rückenmark und Nervenwurzeln ebenfalls aus dem Spinalkanal prolabierte, das Neuralrohr ist aber geschlossen (keine Myeloschisis) und der Defekt ist von einer nur teilweise und mangelhaft epithelialisierten Membran bedeckt (STARK 1977, BROCKLEHURST 1978) (Abb. 27 C, Seite 66).

Meningocele

Bei der selteneren Meningocele (10 - 20% bei KRAWINKEL 1974) befinden sich in dem Bruchsack nur die Meningen und cerebrospinale Flüssigkeit, während das Rückenmark mit seinen Nervenbahnen seinen normalen Verlauf im Spinalkanal beibehält. Die einfache Meningocele wird von einer mehr oder weniger intakten Haut bedeckt (STARK 1977). Mißbildungen des Rückenmarks bei Meningocele sind möglich (Abb. 27 B, Seite 66).

Spina bifida occulta

Die Bezeichnung Spina bifida occulta bedeutet, daß der Defekt durch epithelialisierte Haut überdeckt und die Läsion mehr oder weniger verborgen bleibt.

Zufällig bei Röntgenaufnahmen entdeckte Wirbelbogendefekte werden zwar ebenfalls unter diesem Begriff eingeordnet, haben aber, da sie ohne neurologische Symptomatik sind, keine Bedeutung (Abb. 27 A, Seite 66).

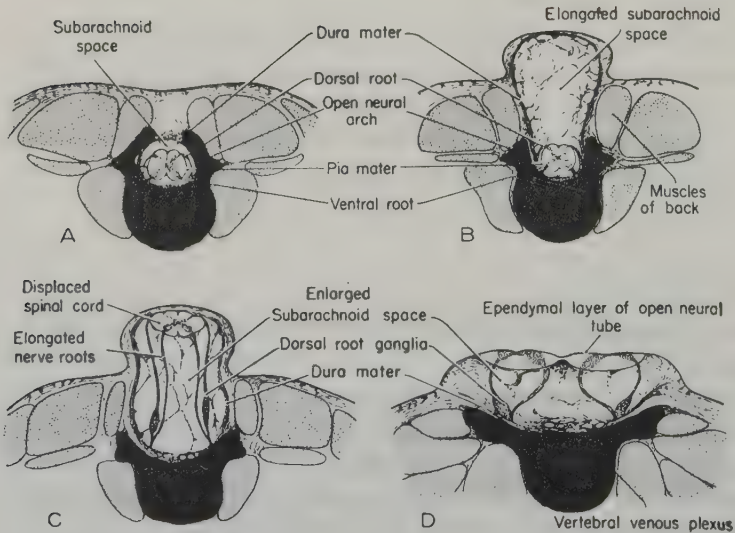
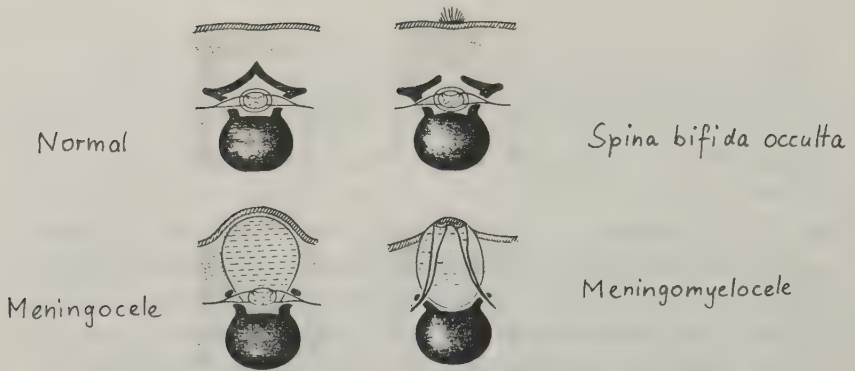


Abb. 27: Einteilungen der Spina bifida

I Entnommen aus: G.D. STARK 1977

II Entnommen aus: A. BARRY 1963

A Spina bifida occulta

B Spina bifida mit Meningocele

C Spina bifida mit Myelomeningocele

D Spina bifida mit Myeloschisis

Wichtiger sind die Spina-bifida-occulta-Läsionen, über denen die Haut stark behaart und/oder pigmentiert ist und vielleicht durch eine subcutane Fettmasse vorgewölbt wird. Betroffen sind meistens nur wenige oder ein Wirbel, gewöhnlich in den lumbosacralen Abschnitten. Dieses Erscheinungsbild ist oft von neurologischen Störungen begleitet (STARK 1977, BROCKLEHURST 1978). Die unter Kap. 4.1, Seite 59 und Abb. 25, Seite 60, beschriebene kraniale Verlagerung des Conus medullaris hat häufig nicht stattgefunden: "Kraniale Migrationshemmung des Rückenmarks" (HEYER et al. 1977).

In der überwiegenden Mehrzahl aller Spina-bifida-Fälle sind die lumbalen Abschnitte der Wirbelsäule betroffen (LORBER 1963: 75%).

Ventrale Spina bifida, sowie Encephalocelen (syn.: Cranium bifidum) kommen nur selten vor.

A n e n c e p h a l u s

Die schwerste aller Mißbildungen des ZNS, der Anencephalus, ist mit dem Leben nicht vereinbar.

Die Anencephalie kommt häufig kombiniert mit Spina bifida und multiplen anderen Mißbildungen vor (SHULMAN 1973, WITKOWSKI und PROKOP 1976).

A r n o l d - C h i a r i - M i ß b i l d u n g

Es handelt sich um eine Mißbildung, die nach BROCKLEHURST (1978) in unterschiedlicher Ausprägung bei fast allen Spina-bifida-aperta-Läsionen vorhanden ist:

- a) nach kaudal verlängerter Vermix cerebellaris
- b) Verlagerung des vierten Ventrikels in den oberen Spinalkanal
- c) Verlagerung der Medulla in den oberen Spinalkanal mit einer "dorsalen Knickung"

H y d r o c e p h a l u s

Ein Hydrocephalus entwickelt sich nach einer Literaturübersicht bei GERLACH und JENSEN (1969) in 12 - 80%. Nach HÖPNER (1975)

hatten von 10 030 Patienten 72,4% einen entweder bei Geburt bereits vorhandenen oder erst in den ersten Lebenswochen entstandenen Hydrocephalus. Die Ätiologie bleibt unklar. Teilweise wird die Arnold-Chiari'sche Mißbildung dafür verantwortlich gemacht. Letztlich besteht eine Liquorzirkulationsstörung (BROCKLEHURST 1978).

LORBER (1961) fand bei systematisch durchgeführten Ventrikulographien bereits bei 80% seiner Spina-bifida-Patienten wenige Tage nach der Geburt Erweiterungen des Ventrikelsystems.

N e u r o l o g i s c h e S t ö r u n g e n

Dem Ausmaß der Schädigung des Rückenmarks entsprechend ist die Mißbildung von neurologischen Störungen begleitet:

Ausgedehnte Paresen der unteren Extremitäten und der Bauchwand mit zusätzlichem Sensibilitätsverlust, Klump- und Hackenfüße.

Neurogene Blasen- und Mastdarmstörung. Chronische Harnwegsstauung mit Pyelonephritiden als deren Folge.

4.4 Eigene Fälle und Diskussion

Pathogenetisch werden alle Ausprägungsgrade und Formen der Spina bifida auf eine Hemmungsmißbildung des Neuralrohres oder des Wirbelkanals zurückgeführt. Deshalb kann in dieser Arbeit auf eine genaue pathologisch-anatomische Beschreibung und die Einteilung nach Lokalisationen verzichtet werden.

Die 118 Fälle der Jahre 1970 bis 1974 lassen sich aufgliedern in 109 Patienten mit Myelomeningocele, acht mit Meningocele und eine Spina bifida ventralis et dorsalis.

95 Fragebögen wurden beantwortet (80,5%). In zwei Fällen handelt es sich um adoptierte Kinder ohne Anamnesemöglichkeit. Zwei der Patienten sind Geschwister (siehe Fälle 4/5 der Kasuistik, Seite 88).

In 54 Fällen ist unser Patient das erste Kind (50,9%) - darunter sind 32 Einzelkinder (30,2%) -, 19 mal ist das zweite Kind betroffen (17,9%) und 33 mal das dritte oder folgende Kind (32,2%) (106 = 100%).

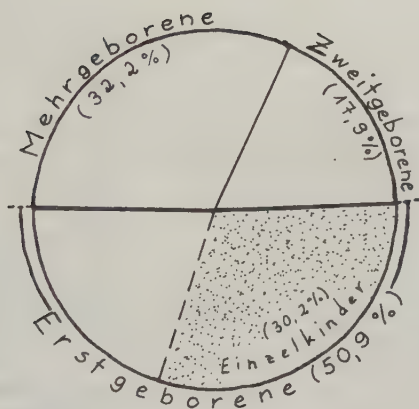


Abb. 28: Verteilung in der Geschwisterreihe bei Spina bifida (100% = 106 Patienten).

Die Hälfte aller Patienten sind Erstgeborene (EG), wie auch in der Literatur beschrieben (WARKANY 1971, KRAWINKEL 1974 sowie WITKOWSKI und PROKOP 1976). In den anderen Patientengruppen der vorliegenden Arbeit überwog jedesmal die Anzahl der Zweit- und Mehrggeborenen (MG) (Kraniostenose EG MG 15:19, mediane Halsfistel oder -zyste EG MG 15:19, laterale Halsfistel oder -zyste EG MG 10:13, Gallengangsatresie und -hypoplasie EG MG 7:14). Bei der Gegenüberstellung der Zahlen ist aber zu bedenken, daß es sich bei der Spina bifida um eine auffällig hohe Zahl an Einzelkindern handelt; möglicherweise haben Eltern mit einem Spina-bifida-Kind auf weitere Schwangerschaften verzichtet. Deshalb sollte diesen Zahlenverhältnissen keine besondere Bedeutung beigemessen werden.

Das Geschlechterverhältnis betrug mit 59 Knaben und 59 Mädchen genau 1:1, wie es auch von manchen Autoren gefunden wird (SHULMAN 1973, KRAWINKEL 1974, WITKOWSKI und PROKOP 1976 beschreiben eine Gynäkotropie; nach LORBER und LEVICK 1967 ist die Spina bifida occulta, nach SHULMANN 1973 die Anencephalie mädchenwendig).

Zur Häufigkeit liegen zahlreiche Angaben vor (Tabellen 23, 24 und 25, Seite 70 ff.). Die Spina bifida gehört damit zu den häufigsten Mißbildungen. REGENSTREIF (1962) bezeichnet sie als die zweithäufigste nach den angeborenen Herzfehlern.

Tabelle zur Häufigkeit der Spina bifida

Autor	Häufigkeit pro 1.000 Lebendgeburten	Ort und Zeitdauer der Untersuchung
Schamburrow u. Stilbans (1930)	1-2	Moskau
Hindse - Nielsen (1938)	1	Kopenhagen
Schwidde (1952)	1	Jowa City 1938-50
Jngalls, Pugh, MacMahon (1954)	2-3	Rhode Island 1936-52
Lorber (1963)	3	Sheffield 1959-62
Nash (1963)	2,5	London
Lister (1965)	2,5	Sheffield
Mustardé (1965)	2,5	Glasgow
Horowitz u. McDonald (1969)	1,21	Quebec 1956-60
Horowitz u. McDonald (1969)	1,87	Quebec 1961-65
Laurence	<u>4,1</u>	Wales 1960-62
Laurence	3,7	Liverpool 1960-62
Rickham (1969)	3	England
Kuhlendahl	1-2	BRD
Czeizel u. Révész (1970)	3,71	Budapest 1963-64
Hide u. Semple (1970)	2	United Kingdom
Shulman (1973)	2-5	USA

Tabelle 23: Häufigkeit der Spina bifida.
Entnommen aus: KRAWINKEL 1974

Literaturwerte reichen von 0,3 auf 1000 Gesamtgeburten in Japan (siehe Tabelle 24, Seite 71: NEEL 1958) bis 4,1 auf 1000 Lebendgeborenen in Wales(siehe Tabelle 23: LAURENCE 1960-1962; und Tabelle 24: LAURENCE et al. 1968).

Für die USA gibt SHULMAN (1973) eine Häufigkeit von 2 bis 5 auf 1000 Lebendgeburten an.

Incidence of neural tube malformations in various centres.

Centre		South Wales (Laurence et al. 1968a and b)	Liverpool (Smithells 1967)	Belfast (Stevenson and Warlock 1959)	Southampton (Williamson 1965)	Birmingham (McKewen and Record 1960)	Charleston (Alter 1962)		Alexandria* (Stevenson et al. 1966)	Japan (Neel 1958)
							White	Negro		
Incidence per 1.000 births	Anencephaly	3,5	3,1	4,6	1,9	2,0	1,2	0,2	3,6	0,6
	Spina bifida	4,1	3,7	2,2	3,2	2,8	1,5	0,6	2,0	0,3
	Hydrocephalus	0,5	0,5	1,5	0,9	1,8	0,8	1,1	2,0	0,3
	Total	8,1	7,3	8,3	6,0	6,6	3,5	1,9	7,6	1,2

* Not a population study

Tabelle 24: Häufigkeit von Mißbildungen in verschiedenen Zentren.

Entnommen aus: BROCKLEHURST 1978

Die unterschiedliche Häufigkeit der Spina bifida (und des Anenzephalus) geht noch deutlicher aus der nach Ländern aufgeschlüsselten Tabelle bei PACHE (1969) hervor (Tabelle 25, Seite 72). Unter den europäischen Ländern zeigen England (Wales) und Irland einen Häufigkeitsgipfel, wohingegen die Krankheit in Frankreich und Italien eher selten vorzukommen scheint. Wenig gefährdet sind offenbar Juden und Afrikaner (BROCKLEHURST 1978).

Vermutungen, daß sozial schwächere Schichten häufiger betroffen sind als andere, wurden nicht bestätigt. Untersuchungen an Juden in Israel und in Boston zeigten in diesem Punkt unterschiedliche Ergebnisse (BROCKLEHURST 1978).

Sowohl TÜNTE (1968) als auch CARTER (1974) und BROCKLEHURST (1978) erwähnen eine auffällige Häufung von Spina-bifida-Patienten, die in den Monaten Dezember bis Mai geboren wurden. Sie nehmen eine teratogene Noxe an, die vornehmlich im Frühjahr oder Sommer schädigen müßte (April-Mai nach Brit.Med.J. 1976).

Häufigkeit der Spina bifida cystica

1. Australien	Smith (1966)	1,24‰
2. Dänemark	Hindse-Nielsen (1938)	1,2‰
3. Deutschland	Freudenfeld (1957)	1,1‰
	v. Harßack u. Kirsten (1958)	1,7‰
	Hempel (1942)	1,5‰
4. England	Laurence u. David (1963)	5,0‰ (!)
	Carter (1950)	1,89‰
	Nash (1963)	2,5‰
	Record u. McKeown (1949)	2,7‰
	Record u. McKeown (1950)	1,6‰
5. Frankreich	Chaussier (1812)	1,0‰
6. Irland	Coffey u. Jessop (1955)	4,2‰
7. Italien	Cislaghi (1940)	0,5‰ (!)
8. Japan	Mitani (1943)	0,2‰ (!)
	Neel (1958) *	0,2‰ (!)
9. Schweden	Böök (1951)	1,1‰
10. USA	Harrar (1946)	1,1‰
	Stevenson et al. (1950)	1,96‰
	Harris u. Steinberg (1954)	2,4‰
	Jingalls et al. (1954)	2,5‰
	Jingraham u. Fowler (1956)	2,5‰

* Krankengut frei von blutsverwandten Eltern!

Tabelle 25: Häufigkeit der Spina bifida cystica.
Entnommen aus: PACHE 1969

a) Familienanamnese

Das Alter der Mütter bei Geburt der Kinder lag zwischen 17 und 39 Jahren, das der Väter zwischen 18 und 48 Jahren. (Tabelle 26)

Alter	15-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
Mütter	14	33	41	12	11	-	-
Väter	5	17	44	24	17	2	1

Tabelle 26: Alter der Eltern bei Geburt ihres Kindes mit Spina bifida (Angaben von 111 Müttern und 110 Vätern).

In Großbritannien gesammelte Daten (Leitartikel Brit.Med.J., 1976, siehe Literaturverzeichnis Nr.4.55) scheinen anzuzeigen, daß in Wales, wo die Spina bifida am häufigsten vorkommt, besonders junge Mütter ein solches oder anenzephalas Kind gebären, während im Norden eher ältere Mütter derart mißgebildete Kinder haben. KRAWINKEL (1974) findet ähnliche Literaturberichte, wonach Frauen unter 20 und über 30 Jahren mehr mißgebildete Kinder gebären als Frauen der dazwischenliegenden Jahrgänge. In unserem Krankengut waren 14 Mütter jünger als 20 Jahre (12,6% bei 111 = 100%) und insgesamt 47 jünger als 25 Jahre (42,3% bei 111 = 100%). Eine Signifikanz läßt sich daraus nicht ableiten, da uns die Zahlen von Kindern mit Anenzephalus im gleichen Zeitraum nicht zugänglich waren.

Angeborene Fehlbildungen in der Familie wurden bei 16 Patienten mit Spina bifida gefunden (Tabelle 27, Seite 74). Diese Fälle sollen im Abschnitt d) Kasuistik genauer erläutert und diskutiert werden.

In drei Fällen gab es diesbezüglich nur ungenaue Angaben, so daß angeborene Krankheiten hier nur vermutet werden konnten.

- 1.) Eine Schwester starb mit neun Jahren an "Nierenversagen"
- angeb. Nierenerkrankung ?
- 2.) eine Schwester hat "Mißbildungen"
- 3.) eine Schwester verstarb mit 11 Monaten - evtl. MMC ?

In einer Familie (Fall 12) ist eine Verwandtenehe bekannt, die Großeltern mütterlicherseits sind Vetter und Kusine.

Drei Patienten - von insgesamt 118 - hatten Zwillingsgeschwister:

- I Zwillingsbruder: Meningomyelocele und Anenzephalus (+)
- II Zwillingschwester: perinatal verstorben (+), Ursache unbekannt (MMC ?)
- III Zwillingsbruder: gesund

Fall Nr.	Patient	Familienmitglied	Art der Fehlbildung
1	E.S. ♂	Vetter der Mutter	Meningomyelocele
2	A.F. ♂	Neffe der Mutter Bruder der Mutter Bruder des Patienten	Meningomyelocele Trisomie 21 (M.DOWN) Legastheniker
3	C.N. ♀	Bruder	Meningomyelocele und Hydrocephalus
4/5	C.G. ♂ G., ml. ♂	Ge- (1) schwister (2)	Spina bifida ventr.et dors. Meningocele +
6	K.Ch.H. ♂	Zwillingsbruder	Meningomyelocele und Anenzephalus +
7	A.F. ♀	Nichte des Vaters	Anenzephalus +
8	A.G. ♂	Mutter	Spina bifida occulta
9	M.M. ♂	Schwester	Spina bifida occulta
10	H.-P.S. ♂	Urgroßtante	Klumpfuß
11	B.S. ♀	Bruder Vater Onkel	} alle Klumpfuß
12	J.Sch. ♀	Schwester Bruder des Vaters Mutter des Vaters Vetter Bruder	
13	S.D. ♀	Schwester	Hüftgel.dysplasie
14	H.B. ♀	Geschwister	VSD
15	J.St. ♀	Cousine	Kieferspalte
16	B.L. ♀	Großcousine	Trisomie 21 (M.DOWN)

Tabelle 27: Angeborene Fehlbildungen in 15 Familien von 16 Patienten mit Spina bifida.

b) Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Zyklusstörungen vor der betr. Schwangerschaft wurden von 11 Müttern angegeben.

Über vorangegangene Fehl-, Tot- oder Frühgeburten gibt die Tabelle 28, Seite 75 Auskunft.

Nr.	Fehl-, Früh-, Totgeb.	Anzahl	mens
1	Fehlgeburten	2	II und VI
2	Fehlgeburten	2	??
3	Fehlgeburten	3	III, III und IV
4-7	Fehlgeburten	je 1	III, V, VI, VI
8-11	Fehlgeburten	je 1	????
12	Fehlgeburten	2	??
	Totgeburt	1	X
13	Fehlgeburten	4	????
	Totgeburten	1	X
14	Fehlgeburten	1	III
	Totgeburten	1	X
	Frühgeburten	1	VII (nach 5 Tagen +)
15	Totgeburten	1	X
	Frühgeburten	1	VIII (nach 2 Tagen +)
16	Totgeburten	1	VIII (Zwilling des Pat.)

Tabelle 28: Fehl-, Früh- und Totgeburten in der Anamnese von 16 Müttern (13,5%).

Eine Studie mit dem Ergebnis einer erhöhten Mißbildungsrate nach vorangegangenen Aborten gegenüber vorher gesund geborenen Kindern wurde 1978 von GARDINER et al. veröffentlicht. Ihre Aussagekraft ist allerdings durch die geringe Fallzahl begrenzt.

EVANS legte 1979 eine wesentlich umfangreichere Untersuchung anhand eines Zahlenmaterials des Cardiff Birth Survey vor: Von 1965 bis 1976 wurden von 69056 Müttern 70871 Kinder, davon 185 mit Spina bifida und 146 mit Anenzephalus (gesamt 4,7/1000 Geburten) geboren.

Der Autor fand gerade nach zwei oder mehr vorangegangenen Aborten ein außerordentlich hohes Risiko für die Spina bifida. Er vermutet weniger eine direkte Schädigung des Keimlings durch die Aborte, sondern nimmt auch bei den abgestorbenen Keimlingen ZNS-Mißbildungen im Sinne eines Anencephalus und einer Spina bifida an. Umgekehrt fand schon LORBER (1963) heraus, daß die Häufigkeit der Aborte dort besonders hoch war, wo schon ein Spina-bifida-Kind geboren war.

Bei der Untersuchung von 35000 Embryonen im Human Embryo Center for Teratological Studies in Kyoto bemerkten OSAKA et al. (1978) ein 70 - 100mal häufigeres Auftreten der Holoprosencephalie beim Embryo als bei japanischen Neugeborenen zu finden war. Sie folgern daraus, daß diese schweren Mißbildungen frühzeitig zum Abort führen.

Aus ihren Ergebnissen errechnen die Autoren eine Spina-bifida-Häufigkeit von 2,7 auf 1000 Embryonen. BROCKELHURST (1978) zitiert eine Studie aus Japan mit einer Incidence von 0,3 Spina-bifida-Fällen auf 1000 Geburten (0,6 Anenzephalus, 0,3 Hydrocephalus; 1,2/1000 gesamt) (siehe Tabelle 24, Seite 71).

In Tabelle 28, Seite 75, sind Angaben von 16 Müttern über 23 Aborte, fünf Totgeburten und zwei Frühgeburten (nach 2 und 5 Tagen verstorben) aufgeführt. Genaue Ursachen der Aborte können wir - wie EVANS (1979) - nicht ermitteln; die Häufigkeit ist allerdings auffällig, wobei anzumerken ist, daß die tatsächlichen Zahlen sicher höher liegen dürften, da die Befragung mittels Fragebogen nicht in allen Fällen exakte Angaben erwarten läßt. Zu den fünf Totgeburten und den zwei verstorbenen Frühgeburten können leider keine Aussagen über eventuelle Mißbildungen des ZNS gemacht werden.

Regelmäßigen Alkoholgenuß (ohne Mengenangaben) während der ganzen Schwangerschaftsdauer gaben acht Mütter an, zwölf berichteten über Zigarettenrauchen, wobei sechsmal ein starker Nikotinmißbrauch vorlag (mehr als 20 Stück/die).

Die Einnahme von Medikamenten wurde von 40 Müttern angegeben. In Tabelle 30 wurden sie nach Art und Zeitpunkt des Einflusses aufgeschlüsselt (Seite 77).

Nach O'RAHILLY und GARDNER (1977) kann Tetanustoxin beim Hühnerembryo Encephaloschisis und Myeloschisis erzeugen.

Medikamente	mens	Anz. Mütt.	Medikamente	mens	Anz. Mütt.
Antiemetica	II-IX	10	Antacida	V-IX	1
Analgetica	II,VI	4	Appetitzügler	I-II	1
Antiphlogistica		1	Recatol ^R		
Spasmolytica		3	Mexaform ^R		1
Buscopan ^R			Diuretica		1
Spasm.Cibalgin ^R (1)			Lasix ^R		
Grippemittel		1	Antibiotica		1
Laxantien		4	Refobacin ^R		
Schlafmittel		1	Sulfonamide		3
Valium ^R		1	Bactrim ^R	(2)	
H o r m o n e		8	Kolpitis therapie, lokal	II-III	1
Gestanon ^R (3)	II,II, III		Antiepileptica	ganze SS	2
Primosiston ^R (1)	II		Mylepsinum ^R		
Tri-Ervonum ^R (1)	I		Cortison		1
Eugynon ^R (1)	I		Otriven-Milli- ^R corten		
unbekannt (2)	III,III		Essaven ^R		1
Kreislaufmittel	V	2	Tetanol ^R		4

Tabelle 30: Arzneigebrauch in der Schwangerschaft bei 40 Müttern von Kindern mit Spina bifida.

Vier Mütter gaben Röntgenaufnahmen während der Schwangerschaft an (siehe Tabelle 29).

Art der Untersuchung	mens	Anzahl Mütter
Magen-Brei-Passage	I, III	2
Thorax- und Fuß-Röntgen	I	1
Zahn-Röntgen	?	1

Tabelle 29: Röntgenuntersuchungen bei 4 Müttern

Bei 16 Schwangeren waren Blutungen aufgetreten;

24 gaben häufiges Erbrechen an; erhöhte Blutdruckwerte wurden insgesamt zehnmal festgestellt (siehe Tabelle 31).

Blutungen		Erbrechen		Blutdruck	
mens	Anzahl Schwangere	mens	Anzahl Schwangere		Anzahl Schwangere
I	1	I-III	10		
II	4	I-IV	1	leicht erhöht	4
III	3 x)	I-V	1		
IV	2	I-VI	3		
V	2	III-	1	erhöht	2
VI	1	IX			
VII	1	ganze	7	stark erhöht	4
I-III	1	SS			
I, II } VIII }	1	II	1		
GESAMT:	16		24		10

Tabelle 31: Blutungen, Erbrechen und erhöhte Blutdruckwerte in der Schwangerschaft von 49 Müttern.

x) Eine Mutter hatte vorher einen Abort in mens III

Eine Mutter, die schon früher einen Abort im fünften Monat gehabt hatte, litt während der ganzen Schwangerschaft unter Hyperemesis gravidarum. Im zweiten Monat hatte sie Blutungen bei Abortus imminens, bei der Geburt war das Fruchtwasser gelb gefärbt.

Infektionskrankheiten im Verlauf der Schwangerschaft kamen in 15 Fällen vor: eine Mutter erkrankte im vierten Monat an Mumps, eine andere hatte offenbar Tbc. Dreizehn Schwangere hatten zu verschiedenen Zeiten (siehe Tabelle 32) eine Grippe durchgemacht, wovon zwei Verläufe als "sehr schwer" bezeichnet wurden (mens III, VII). Diese und andere Krankheiten sind aus Tabelle 32 zu entnehmen.

Erkrankung	Anzahl Schwangere	Schwangerschaftsmonat
Mumps	1	IV
Tbc	1	ganze SS
Grippe	13	2 x I; 4 x II, 2 x IV, III, II-III, I-III, VII, VIII, IX
Pyelonephritis	2	I-IV, VI-IX
Nephropathie	2	
Cystitis	1	VI-VII
Kolpitis	1	II-III
Diarrhoe	1	II
Gallenkoliken	1	I-IX
M.CROHN	1	I-X
Epilepsie	1	ganze SS
- mit Anfall	1	IV-V
Schwangerschafts-Diabetes	1	VI-IX
Praeeklampsie	1	
EPH-Gestose	3	
Allergie		
Haut	1	
Heuschnupfen	1	I-IV
Myom	1	ab II

Tabelle 32: Krankheiten in der Schwangerschaft von 20 Müttern der Kinder mit Spina bifida.

Kontakt mit an Röteln erkrankten Kindern hatte wohl eine Mutter (mens I/II) , in einem anderen Fall ist die Rötelninfektion der Schwangeren fraglich (mens IV).

Zehnmals hatte sich ein Hydramnion entwickelt, Oligohydramnion kam zweimal vor.

In einem Fall wurde eine kleine Plazenta beschrieben, dreimal Plazentainfarkte.

71 Kinder wurden termingerecht geboren, 27 kamen zu früh und 14 zu spät auf die Welt (Tabelle 33 bei 112 Angaben).

	Zeit (Wochen)	Anzahl Frühgeborene		Zeit (Wochen)	Anzahl Übertragene
zu früh	2	10	zu spät	2	6
	3	7		3	6
	4	6		4	2
	8	3			
	10	1			
	gesamt	27		gesamt	14

Tabelle 33: Zeitpunkt der Geburt bei 27 frühgeborenen und 14 übertragenen Kindern mit Spina bifida (112 Fälle = 100%).

Siebzehnmal kamen die Kinder durch Sectio caesarea zur Welt:

drohende Ruptur	(1)	intrauterine As-	
Praeeklampsie	(1)	phyxie	(2)
Z.n.Polio der Mutter	(1)	angeborener Hydro-	
Geburtsstill-		cephalus	(1)
stand	(2)	Zwillingsgeburt	(1)
		unbekannt	(8)

Durch die Zange wurden sechs (davon einmal Zwillinge), mittels Vakuumextraktion ebenfalls sechs Geburten beendet. Lageanomalien gab es in dreizehn Fällen. Grünes Fruchtwasser wurde zwölfmal angegeben, zweimal soll es gelb gewesen sein.

Angaben zum Geburtsgewicht liegen von 103 Kindern vor (siehe Tabelle 34). 57,4% wogen weniger als 3000g.

Geburts- gewicht (g)	unter 1500	bis 2000	bis 2500	bis 3000	bis 3500	bis 4000	bis 4500	bis 5000
Anzahl	1	5	18	35	28	14	1	1
	5,7%		17,5%	34,2%	27,3%	13,6%	1,7%	

Tabelle 34: Geburtsgewichte von 103 Kindern mit Spina bifida (103 = 100%).

Perinatal verstarben sechs Patienten, vierzehn kamen im Verlauf der ersten dreieinhalb Jahre ad exitum (Tabelle 35).

Verstorbene			
perinatal		später	
Zeit	Anzahl	Zeit	Anzahl
nach 2 Tagen	2	nach 14 Tagen	4
nach 4 Tagen	1	nach 1 Monat	4
nach 5 Tagen	2	nach 2 Monaten	1
nach 7 Tagen	1	nach 3 Monaten	2
		nach 7 Monaten	2
		nach 3,5 Jahren	1
gesamt	6	gesamt	14

Tabelle 35: Letalität der 118 Spina-bifida-Kinder.

c) Nebendiagnosen (Begleitfehlbildungen)

Hydrocephalus und neurologische Störungen unterschiedlichen Ausmaßes (so auch Klump- und Hackenfuß als Folge der neurologischen Schädigung) gehören zum Krankheitsbild (GERLACH und JENSEN 1969, BROCKLEHURST 1978) und werden hier nicht aufgeführt.

Bei 63 Patienten (53,3%) wurden außer der Spina bifida noch andere Fehlbildungen diagnostiziert (siehe Tabelle 36, Seite 82).

	Diagnose	Anz.		Diagnose	Anz.
K O P F x)	<u>Kraniostenose</u>	④	T R A K T T A L U R O G E N I T A R I E H E R Z	Nierenagenesie	1
	Lücken-Leistenschädel	10		Nierenhypoplasie	3
	x) Mikrocephalie	2		Zystische Dysplasie	1
	x) Balkenaplasie			Hufeisenniere	5
	(Monoventrikulie)	1		Sackniere	1
	Hirnzystenbildung	1		Pyelo- und Ureter-	
	Septum-pelluc.-Dehiscenz	1		Hypoplasie	1
	Persist.Ventr.term.	1		Ureterabgangsstenose	1
	Kleinhirndysplasie	1		Uretermündungssten.	1
	Transtentorielle Herniation	1		Megadolichoureter	2
	Aplasie des Bulbus und Tractus olfactorius	2		Urethrastenose	4
	Gesichtsskoliose	1		Urethrafehl-mündung (Vagina)	1
	Mikrognathie	1		Ostiumfehl-anlage	2
	Ohrknorpelaplasie	1		Phimose	3
	Dysplast.tiefsitz. Ohrmuscheln	2		Kryptorchismus	4
				Pendelhoden	1
				Hydrocele	4
S K E L E T	Thoraxdeformierung	4	G A S T R O - I N T E S T I - N A L T R A K T S O N S T I G E	Herzvitium	4
	Rippenmißbildungen	6		Ektopie des Herzens	1
	Rippenaplasie	1		Ösophagusatresie	1
	Halsrippen	1		Analatresie (Skrotaalfistel)	1
	Schulterblattaplasie	1		Urachusdivertikel	2
	Gibbus			Nabelhernie	2
	Wirbelkörpermißbild. (Halb-/Keilwirbel)	6		Minderwuchs	2
	HWS-Aplasie	2		Nebennierenhyperplasie	1
	BWS-Aplasie	1		Pankreasinsulom	1
	Sacralisation LWS	2		Verd.a.Trisomie 21	2
	Hüftgelenksdysplasie	21		Verd.a.Pfaundler-Hurler-Syndrom	1
	Coxa valga	1		Mediastinale Hernie	1
	Beckenanomalien	5		Strabismus	6
	Femurdysplasie	1			
	Kniegelenksfehlbild.	2			

Tabelle 36: Zusätzliche Fehlbildungen und Nebendiagnosen bei 63 von 118 Spina-bifida-Kindern.

x) vgl. dazu Tabelle 21, Seite 63

Tabelle 37 zeigt die Begleitfehlbildungen bei allen diesen 63 Patienten in der jeweiligen Kombination.

Tabelle 37:

Begleitfehlbildungen von 63 Patienten mit Spina-bifida:

1. Lücken-Leistenschädel
2. Urethrafehlaustrag (Meatusstenose)
3. Vierfingerfurche, Fehlen des Balkens (Monoventrikulie), Strabismus, VUR (Detrusorlähmung)
4. Leistenhernie bds.
5. Mikrocephalus
6. Leistenhernie re., Hydrocele test. u. fun., Nabelhernie, VUR, Analprolaps, Hüftgel.dysplasie
7. congen. Hüftgel.dysplasie, Leistenhernie bds., Kniegelenkskonstraktur
8. Hüftgel.dysplasie, Lücken- Leistenschädel, Urethrafehlmündung (in die Vagina)
9. Leistenhernie, Nierenagenesie li., Gibbus, Strabismus, Verd. auf Herzfehler
10. Leistenhernie, WS-Deformität (Polydyspondylie)
11. Strabismus, Leistenhernie, Hydrocele, Hüftgel.dysplasie, Gibbus
12. Rippenmißbildungen, Hufeisenniere, Hypoplasie re. Pyelon und re. Ureter, großzyst.Dysplasie der re. Niere, Kleinhirndysplasie, Wirbelkörperdysplasie
13. Pankreasinsulom, Hüftgel.dysplasie
14. Rippenmißbildungen, Lücken- Leistenschädel, Hüftgel.dysplasie
15. HWS-Aplasie, mediastinale Hernie
16. Hüftgel.dysplasie bds., Analprolaps
17. Wirbelkörperverschmelzung, Verschmelzungsrippen, Hüftgel.dysplasie, tiefsitzende Ohrmuscheln, Leistenschädel, Hufeisenniere
18. Kleinwuchs
19. Pendel-/Gleithoden, Meatusstenose (Urethra)
20. Cystenbildung re. Hirnhemisphäre, inkompl. Rechtsschenkelblock
21. Urachuszyste, Hüftgel.dysplasie
22. Hüftgel.dysplasie
23. Gesichtsskoliose
24. Herzvitium, Hüftgel.dysplasie
25. Rippenmißbildung
26. Thoraxdeformität, Lückenschädel, Kraniosinose
27. Hüftgel.dysplasie, Turmschädel, Nierenuntermaß li.
28. Meatusstenose
29. Halsrippe, sacral. 5.LW, Lückenschädel, Pfannendachdysplasie
30. Rippenmißbildung (Verschmelzung), transtentorielle Herniation
31. Hüftgel.dysplasie bds., Phimose, Retentio bds.
32. Hüft- und Kniegel.dysplasie bds., dysplast. tiefsitzende Ohren, Hydrocele testis
33. Retentio, Phimose, rudiment. Diplomyelie, persist. Ventric. terminalis

Fortsetzung von Tabelle 37 siehe nächste Seite (83 a)

34. Hüftgel.dysplasie, Thoraxdeformität
35. Gesichtsassymmetrie, Lückenschädel, Strabismus
36. Urethrastenose
37. Leistenhernie bds., Retentio, teratolog. Beckenlux.,
Kraniostenose, Analprolaps
38. Strabismus
39. NNR-Hyperplasie, Thymusinvolution
40. Beckenfehlstellung
41. Dysplast. Becken bds., Hüftgel.dysplasie bds., Gibbus
42. Retentio
43. Megadolichoureter, Ureterstenose bds., Urethrastenose
44. Minderwuchs, Hydronephrose
45. Leistenhernie bds., Nabelhernie
46. Strabismus, Hyperopie
47. Ureterfehlöffnung, OFA bds., teratolog. Hüftlux., Cranialia-
sation der Hüfte, re. Lidspalte kleiner als li.
48. Coxa valga
49. Hufeisenniere
50. Femurdysplasie li. dist., Nierenfehlbildung, Turmschädel
51. Hüftgel.dysplasie
52. Phimose
53. Hüftgel.dysplasie bds.
54. Wirbelmißbildung (Verschmelzung), Herzvitium, Gibbus
55. Mikrocephalus, Ohrknorpelaplasie
56. Thoraxmißbildungen, Rippenaplasie, Ektopie des Herzens,
Schulterblattaplasie, HWS- und BWS-Dysplasie
57. Nierenhypoplasie li.
58. Thoraxdeformität, Urachusdivertikel, Hüftgel.dysplasie
59. Mikrognathie, Lücken- Leistenschädel, Pfaundler-Hurler (?)!!
60. Ösophagusatresie, Analatresie mit Skrotalfistel, Aplasie
des Traktus und Bulbus olfactorius, Hydrocele, Hufeisen-
niere
61. Lücken- Leistenschädel
62. Hüftgel.dysplasie
63. Sackniere, Megadolichoureter, Hypoplasie li. Wirbelkörper,
dto. -bögen, massae lat., Hüftgel.dysplasie

Tabelle 37 Fortsetzung von Seite 83

Im Anschluß an die Übersichtstabellen 36/37, S. 82 - 83 a, sollen noch acht Patienten mit mehrfachen Begleitfehlbildungen gesondert aufgeführt werden:

<u>Patient 1:</u>	T.	männlich Ösophagusatresie Analatresie mit Skrotalfistel Hufeisenniere Aplasie des li. Tractus und Bulbus olfactorius Hydrocele testis li.
MMC Hydroceph. Klumpfuß		
<u>Patient 2:</u>	N.St.	weiblich Thoraxmißbildungen Rippenaplasie rechts Aplasie der re. Scapula Dysplasie der Wirbelsäule im HWS- und BWS-Bereich Ektopie des Herzens Pneumaocele
MMC Hydroceph. Blasen- Mast- darmlähmung zentr. Koordin. störung		
<u>Patient 3:</u>	B.Sp.	weiblich Vitium cordis Wirbelkörperverschmelzungen Halbwirbel starker Gibbus
MMC Hydroceph. Arnold-Chiari Klump- Hacken- fuß bds. Paraplegie bds.		
<u>Patient 4:</u>	Sch.	weiblich Kraniosinose Lückenschädel weite Seitenventrikel Septum-pellucidum-Dehiscenz Kniegelenksmißbildung Dysplasie dist. li. Femur
MMC Arnold-Chiari Klump- Hacken- fuß bds.		
<u>Patient 5:</u>	Ch.L.	weiblich Lückenschädel Halsrippe li. und re. sacralisierter 5. LW Skoliose (ausgeprägt) Pfannendachdysplasie des Hüftgelenks
MMC Hydroceph. Arnold-Chiari Blasen- Mast- darmlähmung Paraplegie bds.		
<u>Patient 6:</u>	S.H.	weiblich Thoraxdeformität Kraniosinose Lückenschädel Skoliose
MMC Hydroceph. Blasen- Mast- darmlähmung kompl. Beinparesen		

<u>Patient 7:</u>	C.G.	weiblich
MMC		Leistenschädel
Hydroceph.		tiefsitzende Ohrmuscheln
Klumpfuß bds.		links 12, rechts 11 Rippen
neurog. Blase		Verschmelzung der 4.-6. Rippe li.
Beinparesen		Verschmelzung der 1.-4. Lenden- wirbelkörper
		starker Gibbus
		ausgeprägte Skoliose
		Hüftgelenksdysplasie re.
		Femurkopferne rechts kleiner als links
		Hufeisenniere
		Ostiumfehlanlage
<u>Patient 8:</u>	M.D.	weiblich
MMC		Hufeisenniere
Hydroceph.		Hypoplasie des rechten Pyelon und des rechten Ureters
Blasen- Mast- darmlähmung		größzystische Dysplasie der Niere re.
kompl. Bein- paresen		Block- und Keilwirbelbildung im Be- reich der BWS
		Wirbelkörperdysplasie
		Skoliose
		Kleinhirndysplasie
		Rippenmißbildungen

PACHE (1969) bezeichnet es als charakteristisch für die Spina bifida, daß sie häufig in Verbindung mit anderen - schweren - Fehlbildungen vorkommt. Er führt neben dem Klumpfuß vor allem die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte an, aber auch Darmduplikaturen, Blasenspalten, Milzdefekte, Nebennierenagenesie sowie Syn- und Polydaktylien, den Kryptorchismus und die Nabelhernien (wie auch McQUEEN und UDVARHELYI, 1979).

Wirbel- und Rippenmißbildungen (z.B. Halb-/Keilwirbel, Os Sacrum-Agenesie und Rippenaplasie) werden häufig gesehen (GERLACH und JENSEN 1969, BROCKLEHURST 1978, McQUEEN und UDVARHELYI 1979). BROCKLEHURST (1978) erwähnt den Lückenschädel (in unserer Untersuchung sind es 10 von 118 Kindern!), sowie Schädelbasis- und Gefäßanomalien.

Angeborene Herzfehler wurden von GERLACH und JENSEN (1969), PACHE (1969), SHULMAN (1973), HELBIG (1974) und STAUFFER (1975) beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich nur sechs Patienten mit einem Vitium cordis gegenüber 20 Patienten mit Mißbildungen des Urogenitaltrakts. Nach BROCKLEHURST (1978) sind Nieren- und Ureterfehlbildungen signifikant häufig (STAUFFER 1975, 20%) und abzugrenzen von den neurogenen Blasenstörungen und ihren Folgen.

In allen Berichten über Begleitfehlbildungen (PACHE 1969: 62%) wird auch der Hydrocephalus erwähnt, der nach LORBER (1963) aber in 80% aller Spina-bifida-Fälle vorkommt, und der - wie auch die Arnold-Chiari'sche Mißbildung und die Folgen der neurogenen Störungen (urologische und orthopädische)-zum Krankheitsbild gehört (GERLACH und JENSEN 1969, BROCKLEHURST 1978); sie sollten deshalb nicht als zusätzliche Fehlbildungen betrachtet werden.

In unserem Krankengut hatten dennoch 63 von 118 Kindern zusätzliche Mißbildungen aufzuweisen (53,3%) siehe Tabelle 36, S. 82, die weitgehend mit den Literaturangaben (siehe oben) übereinstimmten. Spaltbildungen im Lippen-Kiefer-Gaumenbereich waren zwar bei keinem der Patienten, in einem Fall jedoch bei einer Cousine nachweisbar (Kiefernspalte, siehe Fall 15 der Kasuistik, Seite 97).

Die Hüftluxation - von McQUEEN und UDVARHELYI (1979) als Begleitmißbildung erwähnt - kann sowohl angeboren sein (Hüftgelenkdysplasie) als auch durch Muskellähmung zustande kommen (GERLACH und JENSEN 1969). Bei uns kam sie in 21 Fällen vor.

Die wirkliche Zahl der Begleitfehlbildungen dürfte noch höher liegen, würden alle verstorbenen Patienten obduziert!

Der Neffe der Mutter ist perinatal an den Folgen einer Meningomyelocele verstorben.

Der Bruder der Mutter hat eine Trisomie 21 (M.DOWN).

Zum Schwangerschaftsverlauf gab die Mutter neben mäßigem Alkohol- und Nikotingenuß eine "ziemlich schwere" Grippe in mens III an.

Vor dieser Schwangerschaft hatte sie Zyklusstörungen. Die Eltern waren bei der Geburt 31 Jahre (Mutter) bzw. 33 Jahre (Vater) alt.

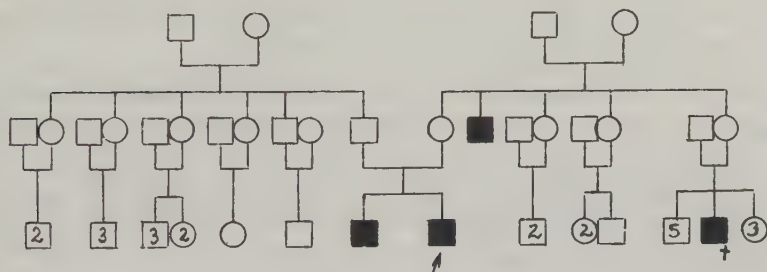


Abb. 30: Stammbaum der Familie F.
 Patient: Meningomyelocele
 Bruder: Legastheniker
 Neffe der Mutter: Meningomyelocele
 Bruder der Mutter: Trisomie 21

Fall 3: C.N., weiblich, geb. 17.11.1971

Die Patientin ist das dritte Kind gesunder Eltern. Neben der lumbosacralen offenen Meningomyelocele bestand eine Hüftgelenk-dysplasie rechts, Hydroureteren bei vesikourtralem Reflux beid-seits und eine ausgeprägte Wirbelsäulenskoliose. Das erste Kind, ein Knabe, wurde mit einer Meningomyelocele und einem Hydro-cephalus geboren und ist kurz nach der Geburt verstorben.

Das zweite Kind, ein Mädchen, ist gesund; auch unter den anderen Familienmitgliedern gibt es keinen Anhalt für angeborene Fehl-bildungen.

Die Mutter hatte in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten heftig erbrochen.

Das Kind wurde mit 3000g Gewicht nach medikamentöser Einleitung zwölf Tage über Termin geboren. Es war nicht möglich, einen Stammbaum zu erstellen, da der Fragebogen zur Familienanamnese unbeantwortet blieb.

Fälle 4/5: C.G., männlich, geb. 19.3.1971 (I)
G. , männlich, geb. 4.6.1973, gest. 6.6.1973 (II)
G e s c h w i s t e r !

Die beiden Knaben wurden als viertes und fünftes (zweites und drittes lebendes) Kind gesunder Eltern geboren.

Der ältere von beiden hatte eine Spina bifida ventralis et dorsalis, ein praevertebrales Lipom, multiple Wirbelkörperdeformitäten und beidseits Leistenhernien. Der jüngere Bub hatte eine Meningocele und verstarb am zweiten Lebenstag. Vor diesen Schwangerschaften hatte die Mutter bereits eine Fehlgeburt in mens II, eine Totgeburt in mens VII, sowie einen gesunden Knaben geboren.

Im Verlauf der Schwangerschaft des älteren Kindes (I) kam es zu Blutungen (mens V), der Geburtstermin wurde um drei Wochen überschritten, die Eltern waren damals 25 (Mutter) und 27 (Vater) Jahre alt gewesen.

Während der Schwangerschaft des jüngeren Sohnes (II) traten in mens III Blutungen auf, das Kind wurde sieben Wochen zu früh aus Steißlage geboren und wog 1880g. Die Eltern waren bei dieser Geburt 27 (Mutter) und 29 (Vater) Jahre alt.

Auch bei dieser Familie blieb der Fragebogen unbeantwortet, so daß kein Stammbaum erstellt werden kann.

Fall 6: K.Ch.H., männlich, geb. 17.1.1969

Der Patient ist der zweite Zwilling einer Erstgebärenden und hatte eine offene lumbale Meningomyelocele mit Klumpfüßen beidseits und Rippenmißbildungen. Der ältere Zwilling wurde tot geboren mit einem Anencephalus und einer Meningomyelocele.

Darüber hinaus sind keine angeborenen Mißbildungen in der Familie bekannt. Da die Mutter die Fehlbildung des Zwillings im Fragebogen verschwiegen hat, ist auch nicht sicher, ob die Angaben zur Familienanamnese vollständig sind.

Zu Beginn der Schwangerschaft litt die Mutter wohl unter starkem Erbrechen (mens I-VI). An Medikamenten nahm sie Antacida, und Eisenpräparate (Anämie) ein.

Bei starker Hydramnionbildung begann die Geburt zehn Wochen zu früh, das Kind wog 1200g, beide Eltern waren 21 Jahre alt.

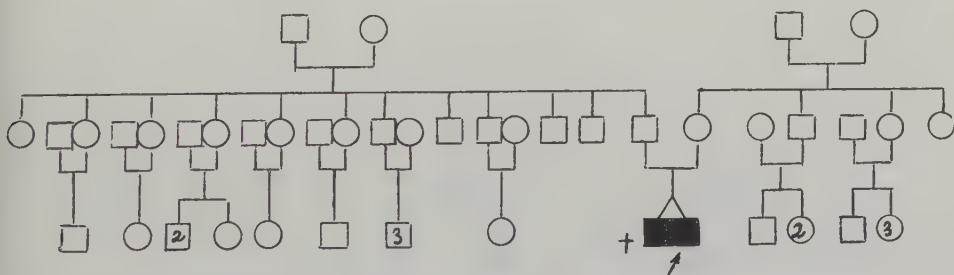


Abb. 31: Stammbaum der Familie H.
Patient: Meningomyelocele et al.
Zwillingsbruder: Anencephalus und MMC

Fall 7: A.F., weiblich, geb. 20.1.1970

Das Einzelkind gesunder Eltern kam mit einer Meningomyelocele auf die Welt.

Eine Schwester des Vaters hatte ein Mädchen mit Anencephalus geboren.

In der Schwangerschaft hatte die Mutter als Lehrerin Kontakt mit Masern- und Rötelninfektionen, ohne selbst manifest zu erkranken (mens I/II). Im neunten Monat kam eine Grippe hinzu. In mens I hatte sie noch an einer Reihenröntgenuntersuchung teilgenommen. Laxantien wurden regelmäßig eingenommen (Bekunisdragees^R). Vor der Geburt bestand acht Jahre lang eine sekundäre Amenorrhoe.

Die Geburt wurde zehn Tage nach dem errechneten Termin eingeleitet. Das Kind wog 2450g, die Eltern waren 29 (Mutter) und 30 (Vater) Jahre alt.

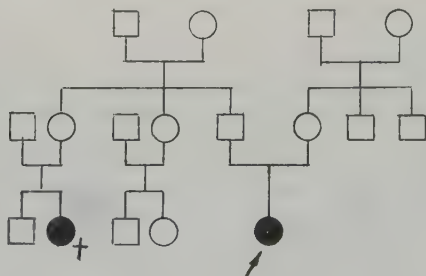


Abb. 32: Stammbaum der Familie F.
Patientin: Meningomyelocele
Nichte des Vaters: Anencephalus

Fall 8: A.G., männlich, geb. 13.11.1973

Der Knabe wurde als erstes Kind mit einer offenen thoracolumbalen Meningomyelocele, einem Hydrocephalus, Klumpfüßen, einer starken Gibbusbildung, sowie einer Nierenagenesie links, einer Leistenhernie links, einem Strabismus und dem Verdacht auf ein Herzvitium geboren.

Die um zwei Jahre jüngere Schwester ist gesund. Die Mutter des Patienten hat eine Spina bifida occulta und eine chronische Pyelonephritis. Unter den übrigen Familienmitgliedern sind keine angeborenen Krankheiten zu finden.

Zyklusstörungen bestanden vor beiden Schwangerschaften.

Der Junge wurde zehn Tage nach dem Termin durch Sectio caesarea aus kindlicher Indikation bei grünem Fruchtwasser geboren. Das Geburtsgewicht betrug 2850g.

Alter der Eltern bei Geburt des Kindes: Mutter 22 Jahre
Vater 24 Jahre

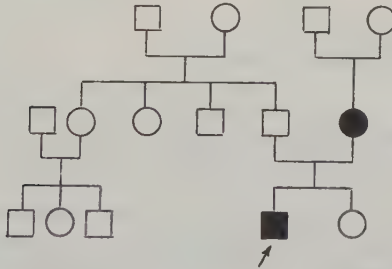


Abb. 33: Stammbaum der Familie G.
Patient: Meningomyelocele
Mutter: Spina bifida occulta

Fall 9: M.M., männlich, geb. 16.12.1962

Der Knabe ist das zweite Kind gesunder Eltern. Er wurde mit einer geschlossenen lumbosacralen Meningocele mit Lipom, rudimentärer Diplomyelie und persistierendem Ventriculus terminalis und einer Retentio testis links geboren. Eine Phimose kam später hinzu. Seine Schwester, geb. 1960, hat eine Spina bifida occulta. Weitere Mißbildungen sind in der Familie unbekannt.

Außer einer Emesis mens I-III verliefen Schwangerschaft und Geburt komplikationslos. Angeblich bestand eine ABO-Inkompatibilität.

Geburtsgewicht: 4200g

Alter der Eltern: Mutter 25 Jahre
Vater 30 Jahre

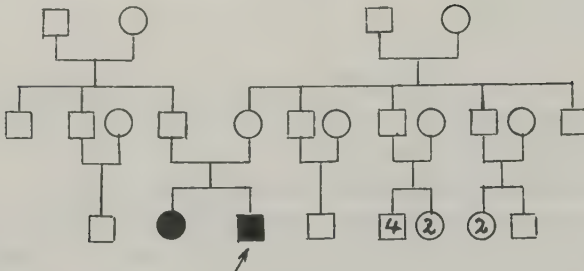


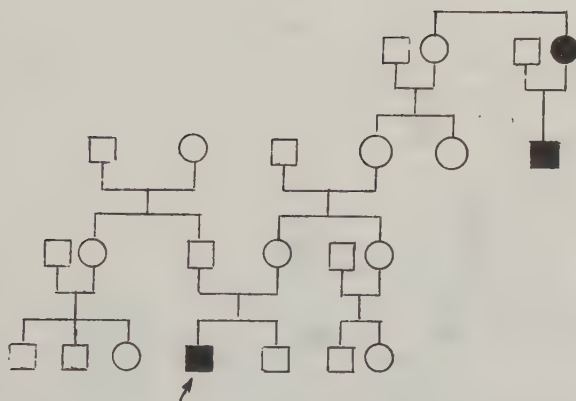
Abb. 34: Stammbaum der Familie M.
Patient: Meningomyelocele
Schwester: Spina bifida occulta

Fall 10: H.-P.S., männlich, geb. 12.4.1971

Der Patient ist das erste Kind und hat eine Meningomyelocele. Der jüngere Bruder, geb. 1975, ist gesund. Der Vater war mit 24 Jahren an Mumps erkrankt. Eine Urgroßtante mütterlicherseits hat einen angeborenen Klumpfuß, deren Sohn "verkümmerte Handgelenke" (lt. Fragebogen).

Vor der Schwangerschaft hatten Zyklusstörungen bestanden, die mit Duoluton^R Östrogen/Gestagen bis drei Monate vor Schwangerschaftsbeginn behandelt wurden. In mens I-IV bestand eine Pyelonephritis, welche mit Antibiotika behandelt wurde (ab mens IV), Laxantien wurden ab dem vierten Monat eingenommen (Agiolax^R).

Die Mutter war bei der komplikationslosen Geburt 25, der Vater 29 Jahre alt gewesen.



- Abb. 35: Stammbaum der Familie S.
 Patient: Meningomyelocele
 Urgroßvater: Klumpfuß
 Deren Sohn: "verkümmerte Handgelenke"

Fall 11: B.S., weiblich, geb. 27.1.1971

Das Mädchen ist das erste von zwei Kindern und hat eine Meningomyelocele. Der um drei Jahre jüngere Bruder wurde mit Klumpfüßen beidseits geboren. Der Vater und dessen Onkel haben ebenfalls Klumpfüße. Die Mutter leidet unter Heuschnupfen, der sich in den ersten vier Monaten besonders bemerkbar gemacht haben soll; zur selben Zeit litt sie unter häufigem und starkem Erbrechen. In mens V traten Blutungen auf.

Alter der Eltern bei Geburt der Patientin: Mutter 23 Jahre
 Vater 25 Jahre

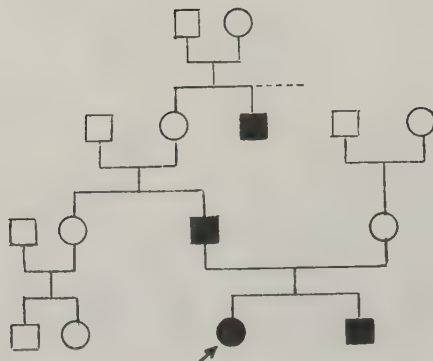


Abb. 36: Stammbaum der Familie S.
 Patient: Meningomyelocele
 Bruder: Klumpfuß bds.
 Vater: Klumpfuß bds.
 Onkel des Vaters: Klumpfuß

Fall 12: J.Sch., weiblich, geb. 30.3.1965

Das Mädchen kam als siebentes bzw. viertes lebendes Kind mit lumbaler, überhäuteter Meningomyelocele, einer Spitzfußstellung beidseits sowie einer Hüftgelenksdysplasie links zur Welt. Derzeit besteht eine pyelonephritische Schrumpfnieren.

Ihre um sechs Jahre ältere Schwester und die Mutter des Vaters haben ebenfalls eine Hüftgelenksdysplasie. Auch der Bruder des Vaters soll mit derselben Fehlbildung geboren worden sein. Beim Bruder der Patientin (geb. 1957) ist eine Neurodermitis bekannt. Ein Neffe des Vaters leidet an Asthma seit frühester Kindheit und soll fast ganz taub sein (seit Geburt).

Die Großeltern der Mutter waren Vetter und Base; die Mutter selbst hat eine Hypothyreose.

Aus der Anamnese der Mutter gehen drei Fehlgeburten hervor (1956 mens IV, 1962 mens III, 1963 mens III). Im Verlauf dieser Schwangerschaft trat eine Praeeklampsie auf, die

Patientin mußte salzlose Diät einhalten.

Das Kind wurde drei Wochen zu spät mit 3000g aus Steißlage geboren. Alter der Eltern bei der Geburt: Mutter 33 Jahre
Vater 36 Jahre

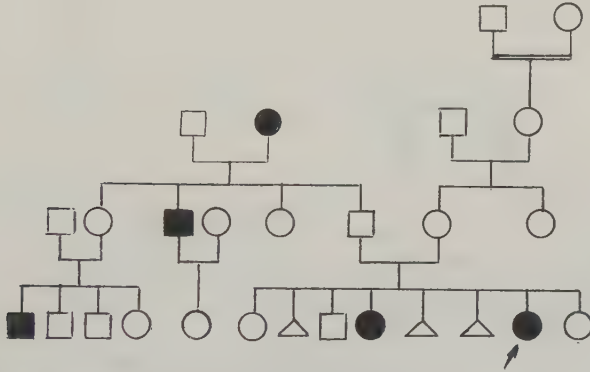


Abb. 37: Stammbaum der Familie Sch.
Patientin: Meningomyelocele
Schwester: Hüftgelenksdysplasie
Bruder des Vaters: Hüftgelenksdysplasie
Mutter des Vaters: Hüftgelenksdysplasie
Neffe des Vaters: Angeborene Taubheit und Asthma
Bruder der Patientin: Neurodermitis

Fall 13: S.D., weiblich, geb. 21.12.1972, gest. 3.7.1973

Das Mädchen war das erste Kind gesunder Eltern und hatte eine lumbale offene Meningomyelocele, einen Hydrocephalus, Klumpfüße beidseits, ein solitäres Pankreasinsulom (Sektion) und eine Hüftgelenksdysplasie rechts. Auch die Schwester (geb. 1975) wurde mit einer Hüftgelenksdysplasie rechts geboren. Nach einer durch Praeeklampsie gefährdeten Schwangerschaft kam die Patientin termingerecht zur Welt; es ging mekoniumhaltiges Fruchtwasser ab, die Plazenta wies zahlreiche Infarkte auf.

Geburtsgewicht: 3100g. Alter der Eltern: Mutter 25 Jahre
Vater 26 Jahre

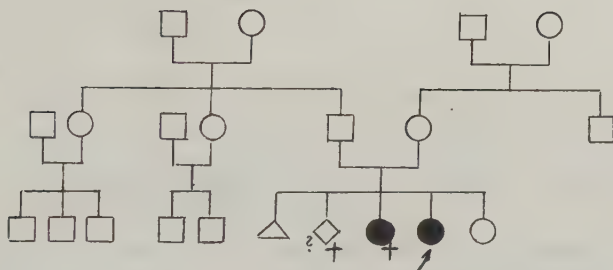


Abb. 39: Stammbaum der Familie B.
Patientin: Meningomyelocele
Schwester: VSD

Fall 15: J.St., weiblich, geb. 4.3.1973, gest. 10.5.1973

Das Mädchen wurde als viertes Kind gesunder Eltern mit einer lumbosacralen, offenen Meningomyelocele, einem Mikrocephalus, beiderseitigen Hackenfüßen und einer Ohrknorpelaplasie geboren und verstarb nach neun Wochen. Die Sektion ergab einen Hydrocephalus internus.

Die älteren drei Geschwister sind offenbar alle gesund. Bei einer Cousine mütterlicherseits (Tochter eines Bruders der Mutter) ist eine Kieferspalte bekannt.

In mens II der vierten Schwangerschaft wurde ein Uterus myomatosus diagnostiziert, der Blutdruck war offenbar immer etwas zu hoch. Die Patientin wurde drei Wochen vor dem Termin mit 3000g Gewicht geboren; das Fruchtwasser war grün.

Alter der Eltern: Mutter 37 Jahre
Vater 46 Jahre

Im Anschluß seien noch vier Fälle erwähnt, wo vielleicht angeborene Krankheiten in der Familie vorkommen, fehlende Angaben aber keine zuverlässigen Aussagen ermöglichen:

a) G.B., weiblich, geb. 25.5.1970, gest. 3.6.1970

Das erste Kind (Bub) starb mit 9 Jahren an N i e r e n -
v e r s a g e n (angeborene Nierenerkrankung?).

Das 2. - 4. Kind ist gesund.

Das 5. Kind, die Patientin, kam mit lumbosacraler offener
Myelomeningocele zur Welt und verstarb perinatal.

b) M.E., weiblich, geb. 8.11.1972

Die erste Schwangerschaft der Mutter endete mit einer
Fehlgeburt (mens III).

Das 2. Kind (Mädchen) starb eine Stunde nach der Geburt
- Sectio caesarea bei Plazenta praevia - und hatte offen-
bar M i ß b i l d u n g e n (ohne genaue Angabe).

Das 3. Kind, die Patientin, kam mit einer lumbalen, offenen
Myelomeningocele, einem Hydrocephalus, beidseitigen Klump-
füßen, einer Hüftgelenksdysplasie rechts, einem Lücken-
Leistenschädel und multiplen Rippenmißbildungen zur Welt
(Sectio bei Rupturgefahr).

c) M.F., männlich, geb. 10.1.1972

Das 1. und das 2. Kind sind gesund.

Das 3. Kind (Mädchen) starb mit elf Monaten und hatte wahr-
scheinlich ebenfalls eine S p i n a b i f i d a .

Das 4. Kind ist der Patient mit lumbo-sacraler Meningocele
und ausgeprägter Skoliose.

Das 5. Kind ist gesund.

a) Ch.H., weiblich, geb. 27.6.1966

Nach der Geburt eines gesunden Kindes 1958 erkrankte die Mutter 1963 an M. CROHN, der 1966, einen Monat vor Beginn der Schwangerschaft operiert wurde (dabei Colon-Kontrast-Einlauf). Während der Schwangerschaft: Blutungen in mens I - III und Einnahme von Buscopan^R und Mexaform^R. Die Patientin kam einen Monat zu früh zur Welt mit einer lumbalen, offenen Meningomyelocele, einem Hydrocephalus, beidseitigen Klumpfüßen und einer Skoliose und hat eine Zwillingsschwester, die tot geboren wurde (es war nicht zu erfahren, ob die Schwester auch Mißbildungen hatte).

Die Tochter eines Vetters der Mutter ist seit Geburt
t a u b s t u m m .

Bei 12,7 von 1000 Neugeborenen (einschließlich totgeborener Kinder) kommen größere Mißbildungen vor. Mit 70-80% sind die Anomalien des Nervensystems die häufigsten. 75% der fetalen Todesfälle und 40% der Sterblichkeit im ersten Lebensjahr sind Folge von Mißbildungen des Nervensystems. Die dysraphischen Störungen umfassen fast 90% der zentralnervösen Anomalien (NEUHÄUSER 1980). Diese Aussagen sollen noch einmal die Häufigkeit und Bedeutung der ZNS-Mißbildungen betonen.

Als auslösende Faktoren werden sowohl genetische als auch exogene Einflüsse verantwortlich gemacht. LORBER (1963, 1965) hat Familien mit erhöhtem Risiko beschrieben und einen autosomal-rezessiven Erbgang mit wechselnder Penetranz postuliert (ebenso FUHRMANN (1971) anhand einer Einzelbeobachtung an einer ganzen Sippe). Exakte Studien über die Erbllichkeit liegen jedoch nicht vor. Es müßten in jedem Fall auch alle Spina-bifida-occulta-Formen einbezogen werden, einschließlich derer, wo lediglich ein Wirbelbogendefekt vorliegt. Da diese aber in einem hohen Prozentsatz (5%) in der Bevölkerung gefunden werden, vermutet LORBER (1963) für diese Mißbildung ohne Folgen eine andere Ätiologie.

In einer späteren Untersuchung haben LORBER und LEVICK (1967) bei 20,4% der Eltern eines an Spina bifida erkrankten Kindes eine Spina bifida occulta gefunden und ziehen daraus den Schluß, daß beide Formen ätiologisch miteinander verbunden sein müssen. In der vorliegenden Arbeit ließ sich anamnestisch nur bei einer Mutter eine Spina bifida occulta feststellen.

Andere Studien (CARTER und ROBERTS 1967, LAURENCE 1969, CARTER 1974) machen ein Zusammenwirken von polygener genetischer Predisposition und intrauterinen exogenen Noxen wahrscheinlicher. Allerdings könnte auch ein einzelner, mit dem HLA-System verbundener Gen-Locus verantwortlich sein (RUDEMAM et al. 1977, PIETRZYK und TUROWSKI 1979).

CARTER und ROBERTS (1967) untersuchten 113 Fälle, wo die Eltern bereits zwei Kinder mit Anencephalus oder Spina bifida gehabt hatten. Von diesen Eltern bekamen 49 danach erneut Kinder - insgesamt 69 -, wovon vier mit einer Spina bifida und eben-

falls vier mit Anencephalus geboren wurden. Von 34 Knaben war nur einer betroffen, dagegen sieben der 35 Mädchen (WITKOWSKI und PROKOP (1976) geben für den Anencephalus ein Geschlechtsverhältnis von 3:2 zugunsten der Mädchen an). CARTER und ROBERTS errechnen aus ihrer Untersuchung ein Wiederholungsrisiko von 1:25 nach einem Kind (MURKEN 1977: 1:25; KUFFER 1980: 1:20) und ein solches von 1:10 nach zwei Kindern (MURKEN 1977: 1:10; KUFFER 1980: 1:4) mit Anencephalus oder Spina bifida. Ihre Daten gelten für England. In Gegenden mit geringerer Häufigkeit der Fehlbildungen (Südostengland) wird ein geringeres Risiko, in solchen mit größerer Häufigkeit (Wales) ein größeres Risiko vermutet (zur Häufigkeit der Spina bifida siehe Kap. 4.4, Seite 69 ff.).

SMITH (1972) versuchte das Wiederholungsrisiko per Computer zu ermitteln (siehe Tabelle 38).

Familienanamnese	geschätztes Risiko
ein Geschwister betroffen	5,5%
ein Elternteil und ein Geschwister/zwei Geschwister betroffen	13,0%
drei Geschwister betroffen	20,6%
ein Geschwister und ein zweitgradig Verwandter betroffen	9,2%
ein Geschwister und ein drittgradig Verwandter betroffen	7,3%
ein Geschwister, kein anderes Familienmitglied betroffen	3,7%

Tabelle 38: Geschätztes Wiederholungsrisiko für Spina bifida oder Anencephalus oder beides (SMITH 1972)

Die Ergebnisse von CARTER und ROBERTS und die Risikoabschätzung von SMITH widersprechen einem einfach rezessiven Vererbungsmodus. Es müßte dort ein Verhältnis von 1:4 erwartet werden.

Im vorliegenden Krankengut wurde einmal eine Konstellation gefunden, wie sie bei CARTER und ROBERTS (1967) beschrieben ist (siehe Tabelle 39, Seite 104, Fälle 4 und 5).

Es wird hier vermutet, daß es sich bei der Totgeburt vor dem ersten lebenden Kind ebenfalls um eine Spina bifida gehandelt hat.

Fall Nr.	Patient	Geschwister	(Bluts-) verwandte	Bemerkungen
3	drittes Kind	erstes Kind MMC	Geschwister	zweites Kind gesund
4	viertes Kind	fünfttes Kind MC †		1. Fehlgeburt mens II
5	fünfttes Kind †	viertes Kind Spina bifida ventr.et dors.		2. Totgeburt mens VII
				3. gesundes Kd. 4./5.= Patienten
6	2.Zwilling	1. Zwilling Anencephalus† + MMC		
9	zweites Kind	erstes Kind Spina bifida occulta		
1	erstes Kind		Vetter der Mutter MMC	jüngere Schwester: Verd.auf Anfalls- krankheit
2	zweites Kind		Neffe der Mutter MMC	Bruder (1.Kind) ist Legastheniker Bruder der Mutter: Trisomie 21
7	Einzelkind		Cousine Anencephalus†	= Tochter einer Schwester d.Vaters
8	erstes Kind		Mutter Spina bifida occulta	jüngere Schwester gesund

Fortsetzung von Tabelle 39 siehe nächste Seite (104a)

Tabelle 39: Familien-(Geschwister-)anamnese von 10 (12) Patienten mit Spina bifida (die Nummern entsprechen den Fallzahlen des Kap. 4.4.d) Kasuistik).

I ZNS-Fehlbildungen bei Geschwistern bzw.
Blutsverwandten

II Andere Fehlbildungen bei Geschwistern des
Patienten

III Unklare Todesfälle bei Geschwistern

Fall Nr.	Patient	Geschwister	(Bluts-) verwandte	Bemerkungen
11	erstes Kind	zweites Kind Klumpfuß	Vater und dessen Onkel Klumpfuß	Mutter Heuschnupfen
14	viertes Kind	drittes Kind VSD +		1.Fehlgeb.m.III 2.Frühgeb.+ 3.Mädchen VSD+ 4.Patient 5.gesundes Mädch.
12	siebtes Kind Hüftgel.dyspl.	viertes Kind Hüftgel.dyspl.	Mutter und Bruder des Vaters Hüftgel.dyspl.	1.Kind gesund 2.Kind Fehlgeb. 3.Kind Neurodermi- tis 4.Kind Hüftgel. dyspl. 5.Kind Fehlgeb. 6.Kind Fehlgeb. 7.Kind Patient 8.Kind gesund Neffe des Vaters Asthma seit Kind- heit, Taubheit seit Geburt. Großeltern der Mutter Blutsverw.
13	erstes Kind Hüftgel.dyspl.	zweites Kind Hüftgel.dyspl.		
=====				
b	drittes Kind			1.Fehlgeb.m.III 2.Kind,perinatal+ 3.Patient
c	viertes Kind			1.gesunder Junge 2.gesunder Junge 3.Mädchen: 11 Mon. + 4.Patient 5.gesundes Mädchen

Tabelle 39 Fortsetzung von Seite 104

Im Fall 3 wurde nach dem ersten Kind mit Spina bifida ein gesundes Mädchen und dann die Patientin geboren, die Fälle 4 und 5 sind zwei Geschwister mit Spina bifida von insgesamt 5 Kindern. Eine Spina bifida occulta und eine chronische Pyelonephritis ist bei der Mutter in Fall 8 bekannt, in Fall 9 hat die ältere Schwester eine Spina bifida occulta.

Ein Anencephalus fand sich in zwei Familien; einmal wurde der erste Zwilling (Fall 6) mit dieser Fehlbildung geboren, in dem anderen Fall (Fall 7) hatte die Schwester des Vaters ein anencephales Mädchen zur Welt gebracht.

In Fall 1 ist der Vetter der Mutter in Fall 2 der Neffe der Mutter an den Folgen einer Meningomyelocele verstorben. Unter 95 auswertbaren Familienanamnesen (Gesamtkrankengut = 118 Fälle) zeigte sich demnach neunmal ein wiederholtes Auftreten der ZNS-Mißbildung bei Blutsverwandten (8,4%); es kann hier ein genetischer Faktor innerhalb der Familien und damit ein erhöhtes Risiko für nachfolgende Geburten angenommen werden.

SHULMAN (1973) gibt ein Wiederholungsrisiko von 7% an. Diese Zahl ist sicher zu gering, da ein großer Teil der mißgebildeten Embryonen bereits vorzeitig in utero sterben. Nach vorangegangenen Aborten soll das Risiko, ein Spina-bifida-Kind zu gebären, erhöht sein (EVANS 1979, anhand einer retrospektiven Studie an 69056 Müttern mit 70851 Kindern), wobei Fehlbildungen der toten Früchte vermutet werden. Diese Ansicht wird durch eine Untersuchung von OSAKA et al. (1978) an 35000 Embryonen unterstützt (Spontanaborte sowie Schwangerschaftsabbrüche aus sozialer und medizinischer Indikation, siehe auch S. 75/76), wovon bei 2,7% eine Spina bifida (Myeloschisis beim Embryo) nachgewiesen werden konnte. Vergleicht man dazu die Geburtszahlen - BROCKLEHURST (1978) gibt für Japan eine Spina-bifida-Häufigkeit von 0,3 und die des Anencephalus von 0,6 auf 1000 Gesamtgeburten an -, so zeigt sich, daß dreimal so viel Embryonen fehlgebildet sind als fehlgebildete Kinder geboren werden (einschließlich Totgeburten). Nach BROCKLEHURST (1978) werden 25% aller Spina-bifida-Patienten totgeboren.

Für eineiige Zwillinge wird eine Konkordanz von 20% und für zweieiige von 6% angegeben (BROCKLEHURST 1978).

Von den 3 Zwillingsfällen unserer Patientengruppe zeigten 2 konkordantes und einer diskordantes Verhalten.

- | | |
|---------------------------------------|----|
| 1.) Patient: MMC und Hydrocephalus | |
| Zwillingsbruder: g e s u n d | ZZ |
| 2.) Patientin: MMC, Hydrocephalus und | |
| Klumpfuß | ZZ |
| Zwillingschwester: perinatal † | |
| 3.) Patient: MMC, Hydrocephalus und | |
| Klumpfuß | EZ |
| Zwillingsbruder: MMC und Anencephalus | |

Unter den Angehörigen dieser Kinder waren solche Fehlbildungen nicht zu finden.

Andererseits gibt es Untersuchungen, in denen diskordantes Verhalten bei eineiigen und Konkordanz bei zweieiigen Zwillingen mit Spina bifida und anderen ZNS-Mißbildungen gefunden wurde (KRAWINKEL nach Literaturangaben, 1974, WITKOWSKI und PROKOP, 1976, für Anencephalus).

Eine gemeinsame Ätiologie für Anencephalus und Spina bifida wird von BROCKLEHURST (1978) wegen unterschiedlicher Häufung innerhalb verschiedener Rassen bezweifelt. Die Terminationspunkte (Verschluß des Neuroporus anterior am 23. - 25. Tag, Verschluß des Neuroporus posterior am 25. - 27. Tag, siehe Entwicklungsgeschichte, Kap. 4.1, S. 57/58) liegen jedoch zeitlich so eng beieinander, daß eine gemeinsame Ätiologie, nimmt man ursächlich eine exogene Noxe an, doch wahrscheinlicher ist.

Zwillingsbeobachtungen, eine niedrige Konsanguinitätsrate (WITKOWSKI und PROKOP 1976) sowie zahlreiche Untersuchungen über Umweltfaktoren (HOROWITZ und McDONALD 1969, CARTER 1974, HOLMES et al. 1976, HOLMBERG 1979) weisen eher auf exogene Ursachen der ZNS-Fehlbildungen hin. Es bestehen deutliche regionale aber auch jahreszeitliche Unterschiede im Vorkommen der Fehlbildung (CARTER 1974, BROCKLEHURST 1978). Untersuchungen über die Härte des Trinkwassers in Wales (LOWE et al. 1971) geben keine deutlichen Hinweise auf die Ursache. HOLMBERG (1979) dagegen glaubt, einen embryotoxischen Effekt organischer Lösungsmittel nachweisen zu können. In seiner Studie waren deutlich mehr Mütter im ersten Schwangerschaftstrimester organischen

Lösungsmitteln ausgesetzt gewesen als die Mütter einer Kontrollgruppe. Zwei Aborte vor der betreffenden Schwangerschaft sollen ebenfalls durch Induktion organischer Lösungsmittel in diesem Sinne zu erklären sein.

In Kanada (British Columbia) waren Herbizide nach großflächiger Sprühanwendung in der Landwirtschaft ins Trinkwasser der Anrainer gelangt. Eine zunächst befürchtete Zunahme an Spina-bifida-Fällen konnte nicht nachgewiesen werden, wobei der mögliche teratogene Effekt von den Autoren nicht bestritten wird (LOWRY und ALLEN 1977).

Eine Korrelation mit Hyperthermie (über 38,9°C.) wird von einigen Autoren vermutet (CHANCE und SMITH 1978, HALPERIN und WILROY 1978, JAMES 1978). Es handelt sich entweder um Infektionskrankheiten in der Schwangerschaft oder um Saunabesuche von 15 Minuten Dauer und länger. In der vorliegenden Untersuchung wurde in acht Fällen eine Grippeerkrankung während mens I und II festgestellt, zweimal wurde der Verlauf als "schwer" bezeichnet. Da pathogenetisch eine Hemmungsmissbildung angenommen wird (siehe S. 60), und da das Neuralrohr nach vier Wochen verschlossen ist (NEUHÄUSER 1980), kommen Infektionskrankheiten nach dem zweiten Monat - sofern der Termin richtig berechnet wurde - theoretisch nicht mehr in Betracht. Deshalb kann nur bei diesen acht Frauen (13 gaben insgesamt eine Grippeerkrankung während der Schwangerschaft an) ein Einfluß im Sinne einer Hyperthermie angenommen werden.

Infektionskrankheiten als Ursache der Entstehung von ZNS-Missbildungen sowie die Einnahme von Medikamenten, Alkohol- und Nikotinabusus werden gesondert besprochen (siehe S. 113 ff.).

Andere Krankheiten, die bereits während der ersten beiden Schwangerschaftsmonate bestanden, waren folgende:

chronische Pyelonephritis, Kolpitis, Heuschnupfen und Diarrhoe, sowie ein Morbus CROHN.

Die an Morbus CROHN erkrankte Mutter wurde einen Monat vor der betreffenden Schwangerschaft am Darm operiert und hatte auch während der ersten Monate Mexaform^R und Buscopan^R einzunehmen. Bei dieser Frau wäre an einen teratogenen Einfluß, sei es durch die chronische Erkrankung oder die Anwendung der Medikamente

(Mexaform^R außer Handel!), zu denken.

Zweimal wurde in mens III - nach anamnestischen Angaben - eine Magen-Brei-Passage durchgeführt. Die Strahlenbelastung bei einer Untersuchung dieser Art ist schwer abzuschätzen. Dazu soll auf S. 117 Stellung genommen werden.

Die eigentliche Ursache der ZNS-Fehlbildungen ist immer noch unklar. Es gibt Literaturangaben, die genetische Ursachen vermuten lassen (autosomal-rezessiven Erbgang; LORBER 1963, FUHRMANN et al. 1971), wie auch solche, die in erster Linie Umweltfaktoren verantwortlich machen (HOROWITZ und McDONALD 1969, WARKANY 1971, CARTER 1974); zahlreiche Autoren stellen sich jedoch eine multifaktorielle, polygene Ätiologie dieser Krankheitsbilder vor (CARTER und ROBERTS 1967, LORBER und LEVICK 1967, HOROWITZ und McDONALD 1969, LAURENCE 1969, TÜNTE 1971, SHULMAN 1973, CARTER 1974). Dabei sollen mehrere Gene und vielfache Umweltfaktoren zusammen das Risiko für Spina bifida erhöhen (BROCKLEHURST 1978).

Bei der genetischen Beratung von Eltern mit einem Spina-bifida-Kind sollte verstärkt nach früheren Fehl- und Totgeburten (evtl. vorhandene Mißbildungen) sowie besonders nach Anzeichen einer Spina bifida occulta bei Eltern und Geschwistern gesucht werden. Das Wiederholungsrisiko wird höher als 7% (SHULMAN 1973, WEITZEL 1978: 3-5%) eingeschätzt. Bei anamnestischen Befragungen in dieser Arbeit fand sich in 8,4% ein familiär gehäuftes Auftreten der ZNS-Mißbildungen (Falldarstellungen Tabelle 39/I auf S. 104!). Dennoch sollte den betroffenen Eltern von einer erneuten Schwangerschaft nicht abgeraten werden, da diese anhand der Alpha-Fetoprotein-Bestimmung im Fruchtwasser kontrolliert werden kann (BROCK und SCRIMGEOUR 1974, PARSCHE und MANNER 1978, WEITZEL 1978). Bei Neuralrohrdefekten gelangt das Alpha-Fetoprotein ausschließlich mit dem Liquor vermehrt in das Fruchtwasser und verursacht deutlich höhere Konzentrationen. 90% der pränatalen Neuralrohrdefekte werden damit erfaßt, bei den übrigen 10% handelt es sich um geschlossene Defekte (WEITZEL 1978). Als günstigster Zeitpunkt der Untersuchung wird die 14. - 16. Schwangerschaftswoche angesehen (WEITZEL 1978).

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit muß jedoch vor Infektionsquellen und der Einnahme von Medikamenten sowie ionisierenden Strahlen während der ersten beiden Schwangerschaftsmonate erneut gewarnt werden.

D
DISKUSSION

Von allen erkannten Schwangerschaften enden 15-20% mit einem Abort. Werden die nicht bemerkten frühzeitigen Aborte hinzugerechnet, liegt der Anteil noch höher. Über die Bedeutung genetischer Ursachen an diesen Aborten können keine Aussagen gemacht werden (VOGEL und MOTULSKY 1979). Etwa 20% aller Todesfälle der Perinatalperiode sind auf angeborene Fehlbildungen zurückzuführen (LAMY und FRÉZAL 1961, McVICAR 1976, CZEIZEL 1978). Angeborene Mißbildungen werden bei etwa 2,7% der Neugeborenen beobachtet, weitere 3% werden im Verlauf der Kindheit diagnostiziert (LAMY und FRÉZAL 1961, McKEOWN 1976). Nur etwa 10% aller angeborenen Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen können auf ein bestimmtes teratogenes Agens zurückgeführt werden, bei etwa 20% liegen ihnen einfach mendelnde Erbfaktoren zugrunde, 10% beruhen auf Chromosomenanomalien. Für die restlichen 60% sind sowohl genetische als auch exogene Faktoren verantwortlich (MURKEN 1977). Bei polygen bedingten Leiden müssen mehrere pathologische Gene zusammenwirken, um den krankhaften Phänotyp zu erzeugen (MURKEN 1977).

Zu solchen Merkmalen, deren Ausprägung von vielen Genen abhängt, tragen viele biochemische Vorgänge bei. Diese bieten aber auch verschiedenen exogenen Faktoren Angriffspunkte (LENZ 1979). Überschreitet das Zusammentreffen polygener Faktoren und exogener Einflüsse eine bestimmte Schwelle, so kommt es zum Auftreten multifaktoriell bedingter Mißbildungen (CARTER 1969, VOGEL und MOTULSKY 1979).

Störungen der Keimesentwicklung während der ersten 14 Tage nach der Befruchtung führen oft zum Frühabort, ziehen aber beim Weiterleben der Frucht kaum Mißbildungen nach sich (MOORE 1977). Während der Organogenese (Embryonalperiode, 15. - 60. Tag) reagiert der Embryo auf teratogene Einflüsse am empfindlichsten. Hier kann ein teratogenes Agens letal wirken, führt aber häufig zu morphologischen Störungen. Physiologische Defekte, unbedeutendere Mißbildungen und Funktionsstörungen resultieren meist aus Störungen der Fetalperiode.

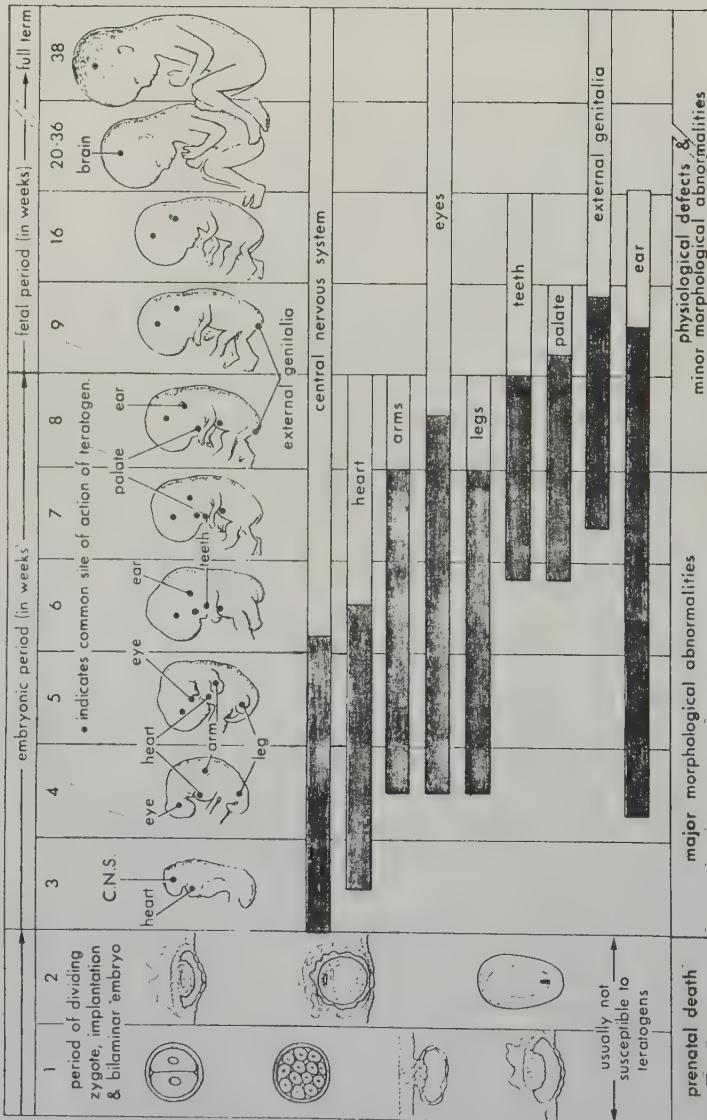


Fig. 8-14 Schematic illustration of the sensitive or critical periods in human development. During the first two weeks of development, the embryo is usually not susceptible to teratogens. During these predifferentiation stages, a substance either damages all or most of the cells of the embryo, resulting in its death, or it damages only a few cells, allowing the embryo to recover without developing defects. Red denotes highly sensitive periods; yellow indicates stages that are less sensitive to teratogens.

Abb. 41: Schematische Darstellung der empfindlichen oder kritischen Phasen in der menschlichen Entwicklung.
Entnommen aus: MOORE 1977

Für jedes Organ kann in der Embryonalperiode eine kritische Phase angegeben werden, wo es besonders sensibel auf Störungen reagiert (MOORE 1977).

Bestimmten Noxen wird eine teratogene Wirkung zugeschrieben, oder aber ihre Beteiligung am Entstehen der Fehlbildung vermutet (siehe Abb. 42).

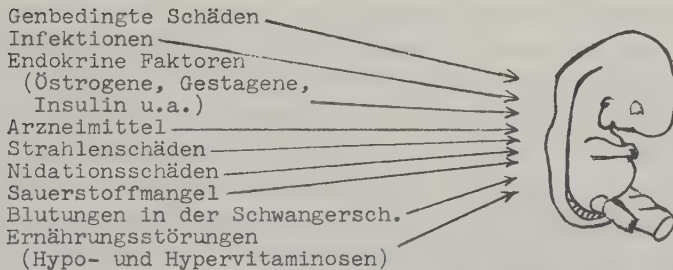


Abb. 42: Zusammenstellung der wichtigsten Schäden, die zu einer Embryopathie führen können.

Entnommen aus: PSCHYREMBEL 1973

Die fragliche Teratogenität von

Nikotin
Alkohol
Strahlenexposition
Erbrechen
Blutungen
Medikamenten und
Krankheiten

während der Schwangerschaft soll nachfolgend besprochen werden.

a) Nikotin

Neugeborene zigarettenrauchender Mütter haben ein um durchschnittlich 150-280 g geringeres Geburtsgewicht und eine um 40% höhere neonatale Mortalität (COMSTOCK et al. 1971). Das geringere Geburtsgewicht korreliert eng mit der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten. COMSTOCK et al. (1971) und vor allem COLE et al. (1972) haben bei Neugeborenen Kohlenmonoxid-haemoglobinkonzentrationen (COHb) bis zu 14% gemessen. Als Ursache der mangelnden Gewichtszunahme gegen Ende der Schwangerschaft wird eine Hypoxie/^{bei}mangelnder Sauerstofftransportkapazität angesehen (COMSTOCK et al. 1971, COLE et al. 1972, MEBERG et al. 1979b). Histologische Veränderungen der Plazenta wurden nicht beobachtet (MEBERG et al. 1979a). In einer weiteren Studie wurden bei Säuglingen rauchender Mütter erhöhte Hämatokritwerte festgestellt, die die Autoren als eine Reaktion der Erythropoiese auf die Hypoxie deuten (MEBERG et al. 1979b).

Obige Ergebnisse lassen sich nicht problemlos auf diese Arbeit übertragen, da die Verfasser von einer erhöhten Mortalität, nicht aber von einer erhöhten Mißbildungsrate berichten. Da aber nicht nur ein Teil des Neugeborenenhämoglobins an Kohlenmonoxid gebunden ist, sondern auch ein annähernd gleicher Prozentsatz mütterlichen Blutes aus den gleichen Gründen nicht am Sauerstofftransport teilnehmen kann, ist eine Hypoxie für den jungen Keimling auch in den ersten Wochen des intrauterinen Lebens denkbar.

mens	Zigaretten/die	Mütter
I - III	bis 20	2
I - X	gelegentlich	2
I - X	bis 10	4
I - X	bis 20	6
I - X	mehr als 20	<u>12</u>
		26

Tabelle 40: Zigarettenkonsum während der einzelnen Schwangerschaftsmonate bei 26 Müttern (von insges. 211).

Nach der Tabelle 40 haben lediglich 26 Frauen einen Zigarettenkonsum während der Schwangerschaft angegeben; mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchten 18 Frauen.

	Gruppeneinteilung	Anzahl an Schwangeren	davon Anzahl an Raucherinnen
I	Kraniostenose	18	1
II	Mediane Halsfistel zyste	33	6
III	Laterale Halsfistel zyste	23	6
IV	Gallengangsatesie Gallengangshypoplasie	16 5	1 0
V	Spina bifida	116	12

Tabelle 41: Zigarettenkonsum der Mütter in den einzelnen Patientengruppen.

Die Tabelle 41 zeigt außerdem, daß der Nikotinabusus bei den Müttern der Gruppen II und III relativ am höchsten war.

Die Zahlen spiegeln sicher nicht den wahren Sachverhalt wieder wenn der Zigarettenkonsum der Bevölkerung betrachtet wird. Darüber hinaus ist zu vermuten, daß diejenigen Frauen, die mit Feststellen der Schwangerschaft das Rauchen eingestellt haben, "Nichtrauchen" angegeben haben. Zu diesem Zeitpunkt kann ein Embryo durchaus die vierte Woche nach der Befruchtung erreicht haben. Weiterhin muß man annehmen, daß Menschen dazu neigen, die tatsächliche Zahl der gerauchten Zigaretten zu unterschätzen.

Zur Frage der Entstehung von Mißbildungen zitiert VOGEL (1961) Arbeiten von BÜCHNER (1958), der experimentell schwere ZNS-Fehlbildungen bei starkem O₂-Mangel erzeugen konnte. COMSTOCK et al. (1971) vergleichen in ihrer Arbeit die Geburtsgewichte der Kinder rauchender Mütter (siehe S. 113) mit den Geburtsgewichten der in großer Höhe geborenen Kindern, die ebenfalls durchschnittlich um 280g leichter zur Welt kamen. Auch hier wird eine - wenn auch geringgradige - Hypoxie angenommen. Deshalb wird Schwangeren angeraten, große Höhen zu meiden. In unserem Fall verbrachte die Mutter eines Patienten im zweiten Monat einen Skiurlaub in

großer Höhe und bekam anschließend Blutungen.

Wenn auch bisher eine sichere teratogene Nikotinwirkung nicht nachgewiesen werden konnte (MAJEWSKI 1978_b), so muß gerade wegen des verringerten Geburtsgewichts und wegen der erhöhten neonatalen Sterblichkeit und Erkrankungshäufigkeit der Kinder bis zum 5. Lebensjahr (RANTAKALLIO 1978) eine teratogene Nikotinwirkung befürchtet werden.

b) Alkohol

Alkohol passiert die Plazentaschranke und erreicht einen ebenso hohen Spiegel im Extrazellulärraum des Feten wie in dem der Mutter (SEPPÄLÄ et al. 1971). Seit den zusammenfassenden Beschreibungen von Mißbildungen bei Kindern, deren Mütter chronische Alkoholikerinnen waren (JONES und SMITH 1973, JONES et al. 1974), wird dieses Krankheitsbild im englischen Schrifttum FAS (fetal alcohol syndrome) benannt. Da es sich um Einflüsse in der Embryonalperiode handelt, erscheint die Bezeichnung Alkoholembryopathie (MAJEWSKI 1978_a) korrekter.

Bei intrauterinem und postnatalem Minderwuchs und Mikrocephalus wird eine statomotorische und geistige Entwicklungsverzögerung beobachtet. Die kraniofaciale Dysmorphie mit engen Lidspalten, Epikanthus, verkürztem Nasenrücken, Nasolabialfalten, schmalem Lippenrot und Retrogenie ist typisch. Weitere häufige Symptome sind Herzfehler, Anomalien der Gelenke, der Genitalien und der Handfurchen (MAJEWSKI 1978_a). Der Minderwuchs wird auf eine intrauterine Mangelernährung zurückgeführt, hormonelle Störungen konnten nicht nachgewiesen werden (ROOT et al. 1975). Unterschiedliche Schweregrade werden beschrieben (MAJEWSKI 1978_a).

Da es sich um Störungen der Embryonalperiode handelt, und die Teratogenität des Alkohols im Tierversuch nachgewiesen wurde (KRONICK 1976), fragt sich, ob die teratogene Potenz geringer Dosen ausreicht, ein Teilfaktor multifaktorieller Mißbildungen zu sein.

HANSON et al. (1978) werteten die Alkoholanamnesen bei 1529 Schwangerschaftsverläufen aus. Mütter von Neugeborenen mit eindeutiger Alkoholembryopathie hatten zwar viel Alkohol getrunken,

es fanden sich aber auch Fälle, wo die Schwangeren nur mäßig Alkohol zu sich genommen hatten, ihre Kinder aber mit - geringen - Anzeichen einer Alkoholembryopathie geboren wurden. Genauerer Befragen ergab bei allen diesen Frauen, daß der Konsum in dem Monat vor Feststellung der Schwangerschaft größer war als danach, d.h., daß der Embryo bei Einschränken der Alkoholzufuhr mindestens 2-3 Wochen alt war.

Daß auch in der Empfindlichkeit der Embryonen Unterschiede bestehen, beweist eine Untersuchung von CHRISTOFFEL und SALAFSKY (1975), wo bei einem zweieiigen Zwillingspaar nur einer eine Alkoholembryopathie zeigte.

Aus den genannten Untersuchungsergebnissen muß eine strenge Warnung für alle diejenigen Frauen abgeleitet werden, die schwanger werden möchten oder glauben, schwanger zu sein, den Alkoholkonsum zu vermeiden oder immerhin einzuschränken.

Mißbildungen des ZNS bei Alkoholembryopathie werden beschrieben (CLARREN et al. 1978). GOLDSTEIN und ARULANANTHAM berichteten 1978 erstmals von einem Kind mit Alkoholembryopathie und lumbosacraler Myelomeningocele nach großem Alkoholkonsum der Mutter bis zum zweiten Monat der Schwangerschaft.

Aus den anamnestischen Angaben der Mütter im vorliegenden Krankengut lassen sich keine aussagekräftigen Schlüsse ziehen, da die Hinweise, so vorhanden, sicher in den meisten Fällen nicht den wahren Verhältnissen entsprechen. Lediglich in einem Fall, von insgesamt acht, ist ein chronischer Alkoholabusus während der ganzen Schwangerschaft sicher. Das Kind wurde mit einer branchiogenen Halsfistel geboren. Die Kinder zweier Mütter mit angeblich geringem Alkoholkonsum bis zum Ende der Schwangerschaft, kamen mit folgenden Fehlbildungen zur Welt:

- 1.) MMC, Klumpfuß, Hüft- und Kniegelenksdysplasie bds., dysplastische, tiefsitzende Ohren, Hydrocele testis.
- 2.) MMC, Hydrocephalus, Spitzfuß, Thoraxdeformität, Hüftgelenksdysplasie, Urachusdivertikel.

c) Strahlenexposition

Die Empfehlung der Internationalen Strahlenschutzkommission von 1965 begrenzt die Strahlenbelastung bei diagnostizierter Schwangerschaft so weit, daß die vom Feten während der gesamten Schwangerschaftsperiode aufgenommene Dosis nicht höher als 1 rem ist (LIT: INTERNATIONAL COMISSION). Embryo und Fetus sind von Anfang bis Ende der Schwangerschaft besonders strahlensensibel. Es können drei Entwicklungsstadien unterschieden werden, in denen sich gleiche Bestrahlungen verschieden manifestieren (STIEVE 1978, siehe Abb. 43).

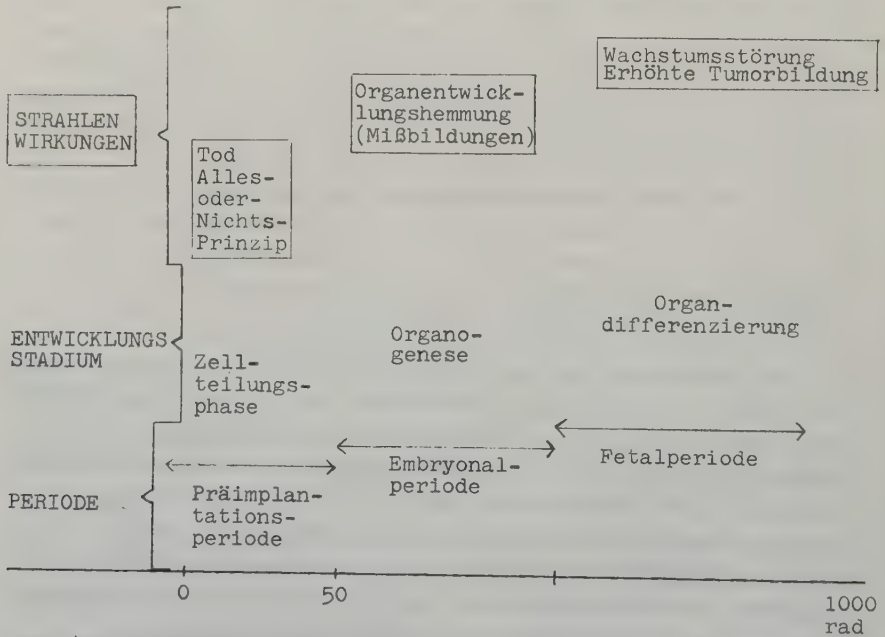


Abb. 43: Wirkungen der Strahlen auf sich entwickelnde menschliche Lebewesen in utero.
Entnommen aus: STIEVE 1978

Auch nach Applikation radioaktiver Stoffe in den mütterlichen Körper (z.B. szintigraphische Untersuchungen etc.) müssen Strahlenwirkungen am sich entwickelnden Kind befürchtet werden. Bei Bestrahlung von außen besteht in der Zeit der Organogenese ein Risiko für Mißbildungen von 0,5% pro aufgenommene Dosis von 1 rad.

Bei Dosen unter 5 rad gibt es keine gesicherten Erkenntnisse für erhöhte Mißbildungsraten in der kritischen Phase; werden Untersuchungen mit Röntgenstrahlen und radioaktiven Stoffen sachgemäß durchgeführt, so wird diese Dosis nicht erreicht (STIEVE 1978).

Untersuchung (Röntgenstr.)	mens	Patienten- gruppe	Anzahl Mütter
Thorax	II, I	Thyreoglossuszyste (II)	2
Thorax und Fuß	I	Spina bifida (VI)	1
Magen-Brei-Passage	I, III	Spina bifida (VI)	2
Zahn	?	Spina bifida (VI)	1

Tabelle 42: Durchgeführte Röntgenuntersuchungen bei sechs Schwangeren (insgesamt: 211 Schwangerschaften).

Sechs Frauen machten Angaben zu einer Strahlenexposition in der Schwangerschaft (Tab. 42). Bei korrekt durchgeführter Thoraxaufnahme gibt STIEVE (1978) eine Strahlenbelastung zwischen 0,0002 und 0,05 rad an.

Schwieriger wird die Beurteilung der beiden Magen-Brei-Passagen, da über die Höhe der Strahlenbelastung nichts bekannt ist. Es ist zu hoffen, daß vor der Indikationsstellung eine Beurteilung des Risikos stattgefunden hat. Über die Ursache der Röntgenaufnahmen konnten, bis auf einen Fall (Tbc-Verdacht), keine Angaben erhalten werden.

Nach WARKANY (1961) zeigten Kinder, die nach hoher Strahlenbelastung geboren wurden, Mikrocephalus, Mikrophtalmus, Spastik oder geistige Retardierung und gelegentlich andere Mißbildungen des Skelett- und Genitalbereichs. ZNS-Mißbildungen werden bei Strahlenbelastungen über 25 rad in der kritischen Phase der Organogenese erwartet (CZEIZEL 1978).

Eine der Frauen, die einer Magen-Brei-Passage unterzogen wurde, war vier Wochen vor der Schwangerschaft wegen eines Morbus CROHN operiert worden und nahm während der Schwangerschaft Mexaform^R und Buscopan^R ein. Sie gebar ein Kind mit Meningomyelocele.

d) Erbrechen

Leichte Formen der Schwangerschaftsemesis sind häufig (etwa 30 - 60% aller Schwangeren), die mittelschweren und schweren Formen selten (etwa ein Fall auf 200 Schwangere). Als Ursache werden die Umstellungen im Endokrinium und Änderungen des Stoffwechsels angeführt. Von Hyperemesis wird gesprochen, wenn die Patientin dauernd erbricht, und die Nahrungsaufnahme gefährdet wird (PSCHYREMBEL 1973, SCHMIDT-MATHIESEN 1976). Der Beginn der Emesis liegt in der 6. - 8. Schwangerschaftswoche und dauert meistens nicht länger als bis zur 12. - 14. Woche. Einfluß auf die Entwicklung des Embryos oder später des Feten sind nur denkbar bei Mangelernährung oder Exsikkose. Erhöhte Mißbildungsraten bei Kindern, deren Mütter eine Hyperemesis gravidarum durchgemacht hatten, sind beschrieben (DÖRING 1964).

Über Erbrechen während der Schwangerschaft berichteten 39 Mütter. Neunzehnmal bis zum 2. oder 3. Monat, siebenmal bis zum 6. Monat und dreizehn Frauen hatten während der gesamten Schwangerschaft erbrochen (Tab. 43). In keinem Fall wurde eine Klinikeinweisung notwendig.

Erbrechen						
Gruppe (Anzahl Schwangere)		Angaben über Erbrechen				
		insgesamt	bis mens III	bis mens VI	ganze SS	
Gruppe I	(18)	2 11,1%	2			
Gruppe II	(33)	5 15,1%	4			1
Gruppe III	(23)	3 13,0%	1			2
Gruppe IV	(16)	2 12,5%		2		
Gruppe V	(5)	3 60,0%	1			2
Gruppe VI	(116)	24 20,7%	11	5		8

Tabelle 43: Schwangerschaftsemesis bei 39 von 211 Müttern.

e) Blutungen

Blutungen in der Frühschwangerschaft weisen bis zu 20% aller Graviden auf (KRAUSS und SABBAGH 1971, MAU und NETTER 1972). Auslösende Ursachen für einen Abortus imminens können sein:

- frühe Störung der Blastogenese mit Abortiveibildung
- Infektionen, die zum Absterben des Embryos oder Feten führen
- angeborene oder erworbene Anomalien der Uterusform und -lage
- Zervixinsuffizienz (PSCHYREMBEL 1973, SCHMIDT-MATHIESEN 1976)

Die Frühgeburtenrate ist nach erfolgreich therapiertem Abortus imminens erhöht (MAU und NETTER 1972, EGGIMANN et al. 1979). Eine gesteigerte Mißbildungsfrequenz ist umstritten. MAU und NETTER (1972: DFG-Studie, Leitung: Kommission für Teratologische Fragen, Vorsitz: Prof. Dr. K.H. DEGENHARDT) halten die beobachteten Kollektive für zu klein und bezweifeln ein Ansteigen der Mißbildungsrate nach Blutungen. JUNG und KLÖCK (1967) sowie WALLNER et al. (1971) glauben jedoch, eine Zunahme feststellen zu können (JUNG und KLÖCK 1967: 6,3%, WALLNER et al. 1971: 4,3%). Große gynäkologische Statistiken weisen nach WALLNER et al. (1971) eine Mißbildungsfrequenz von 1,1% auf. Nach LAMY und FRÉZAL (1961) beläuft sie sich allerdings auf 2,7% bei Neugeborenen. Ursache möglicher Fehlbildungen nach Schwangerschaftsblutungen könnte eine Hypoxie bei Plazentationsstörungen sein; theoretisch denkbar wäre aber auch, daß eine mißgebildete Frucht die Ursache der Blutung ist.

WALLNER et al. (1971) konnten, ebenso wie WEINTRAUB (1968), keine Übereinstimmung von Zeitpunkt der Blutung, Determinationszeit und Art der Mißbildung ableiten. Bereits HOLLSTEIN stellte 1958 fest, daß durch die Therapie des Abortus imminens nicht mehr mißgebildete Kinder ausgetragen wurden.

Blutungen in der Schwangerschaft wurden von 23 Müttern angegeben, wobei es in 17 Fällen innerhalb der ersten vier Monate zur Blutung kam (siehe Tabelle 44, S. 121).

B l u t u n g e n					
Gruppe (Anzahl Schwangere)		Angaben über Blutungen			
		insgesamt	bis mens III	bis mens VI	später
Gruppe I	(18)	0 0,0%			
Gruppe II	(33)	1 3,0%	1		
Gruppe III	(23)	4 18,0%	4		
Gruppe IV	(16)	2 12,5%	2		
Gruppe V	(5)	0 0,0%			
Gruppe VI	(116)	16 13,7%	10	5	1

Tabelle 44: Schwangerschaftsblutungen bei 23 von 211 Müttern.

Bei den Müttern der Gruppe III (Kinder mit branchiogener Halsfistel/-zyste) war die Abortus-imminens-Neigung vergleichsweise hoch. Es finden sich hierzu in der Literatur keine Angaben, wohingegen für die Gruppe VI (Kinder mit Spina bifida) eine erhöhte Blutungsneigung in der Schwangerschaft der Mütter bekannt ist. Die schriftlichen Angaben der Mütter sind sicher auch hier nicht zuverlässig. Genauere Untersuchungen, evtl. mit Konsultation der behandelnden Frauenärzte, wäre anzustreben.

F e h l g e b u r t e n					
Gruppe (Anzahl Schwangere)		Zeitpunkt der Schwangerschaft			
		insgesamt	bis mens III	bis mens VI	??
Gruppe I	(18)	4 22,0%	4		
Gruppe II	(33)	5 15,1%	3		2
Gruppe III	(23)	8 35,0%	5	1	2
Gruppe IV	(16)	3 19,0%	2	1	
Gruppe V	(5)	0 0,0%			
Gruppe VI	(116)	14 12,0%	siehe Tabelle 24!		

Tabelle 45: Fehlgeburten vor der Schwangerschaft bei 34 von 211 Müttern.

Über vorangegangene Fehlgeburten berichteten 34 von 211 Müttern. Mehrfache Fehlgeburten hatten nur die Frauen der Gruppe VI (Spina bifida) gehabt. Nach der Untersuchung von OSAKA et al. (1978) an 92 Embryonen und vier Feten mit Myeloschisis (Gesamtuntersuchungsgut: 35000 Embryonen und 4000 Feten) muß man unter den abortierten Früchten der Gruppe VI schwerere Ausprägungsgrade der Spina bifida (ausgedehnte Myeloschisis, Holoprosencephalie) vermuten (vgl. Seite 76).

Auffällig, aber wenig signifikant, da es sich nur um sechs Fälle (fünf Mütter) handelt, war die Tatsache, daß die Mütter der Gruppe V (Gallengangshypoplasie) weder Blutungen noch vorangegangene Fehlgeburten angeben konnten.

f) Medikamente

Eine pränatal induzierte Schädigung kann zu verschiedenen Resultaten führen: Regeneration, Abort bzw. Totgeburt, Wachstumsretardierung, strukturelle Mißbildung bis zu funktionellen Defekten, die sich erst nach der Geburt abzeichnen oder zu einer transplazentaren Karzinogenese führen.

Berücksichtigt werden muß, daß die genetische Ausgangssituation und damit die "Empfänglichkeit" zur Ausbildung einer bestimmten Schädigung sowie möglicherweise auch ein pathologischer Zustand des mütterlichen Organismus in bezug auf manche Organfunktionen oder hormonelle Regulationen eine mitbestimmende Rolle spielen (NEUBERT 1978).

Nach DEGENHARDT (1978) sind 2 - 3% der angeborenen Mißbildungen durch Medikamente verursacht. Grundsätzlich müssen zwei Typen von Teratogenen unterschieden werden (NEUBERT 1978):

- 1.) Solche Teratogene, die dazu führen, daß der allgemeine "background" der Mißbildungen angehoben wird und alle verschiedenen Typen von Mißbildungen vermehrt auftreten können (z.B. Substanzen, die ausgeprägte Veränderungen im Nukleinsäurestoffwechsel und bei Proteinsynthesevorgängen verursachen können.
- 2.) Solche Teratogene, die mehr oder minder spezifisch nur bestimmte Abnormitäten auszulösen vermögen.

Substanzen, bei denen eine teratogene Wirkung für den Menschen nachgewiesen ist, sind: Thalidomid, androgene Hormone, weibliche Sexualhormone, Zytostatika, Antiepileptika, Thyreostatika, Antikoagulantien (Dicumarine). Vermutlich teratogen wirken Salizylate und Antibiotika (MELNICK 1977, DEGENHARDT 1978, NEUBERT 1978).

Der wirkliche Nachweis einer medikamentösen Mißbildungsentstehung gelang bisher nur beim Thalidomid. Die eindeutig festzulegende kritische Phase in der Embryogenese dauert vom 34. - 50. Tag nach Beginn der letzten Menstruation (NOWACK 1965). Für die anderen Medikamente gibt es nur Vermutungen. Auch tierexperimentelle Studien sind wenig aussagekräftig, da es im Tierexperiment schwierig ist, teratogene Wirkungen auszulösen (NEUBERT 1978). Die Ansicht, daß jede Substanz in einer genügend hohen Dosierung zu einem teratogenen Effekt führt, ist nach NEUBERT (1978) nicht haltbar. Über die Teratogenität folgender Arzneistoffe liegen Informationen vor:

Progesteron und Östrogen	(NORA et al. 1976)
Ovulationshemmer	(MELNICK 1977)
Meprobamat	(MELNICK 1977)
Lachgas und Halothan in der Anästhesie	(COHEN et al. 1971)
Orale Schwangerschaftstests	(GAL et al. 1967)
Sulfonylharnstoffe in der Diabetesbehandlung	(LARSSON et al. 1960)
Antiepileptika (Diphenylhydantoin, Trimethadione und Paramethadione)	(SMITHELLS 1976)
Clomiphen	(JAMES 1977, SINGH und SINGHI 1978)

Aufgrund der letztgenannten Untersuchung von JAMES (1977) sowie SINGH und SINGHI (1978) sind nach Clomiphen-Behandlung der Schwangeren Neuralrohrdefekte beim Neugeborenen zu befürchten. In unserer Untersuchung wurde das Präparat an keine der befragten Mütter verabreicht.

Schlüssige Beweise scheint es in obiger Aufzählung nur für die Antiepileptika zu geben. Bei uns ist von zwei Müttern der Gruppe VI (Spina bifida eine Antiepileptika-Einnahme während der ganzen Schwangerschaft angegeben worden (siehe Tabelle 46, S. 125).

Eine Frau benötigte immer Thyreostatika (Gruppe II: Thyroglossusfisteln/ -zysten). An neun Frauen wurden innerhalb der ersten zwölf Wochen Hormone verabreicht (siehe Tabelle 46, Seite

Nach obigen Ausführungen (Seite 123) muß bei allen Medikamenten dieser Art mit einem über die Norm erhöhten Mißbildungsrisiko gerechnet werden.

M E D I K A M E N T E

Stoffgruppe	Handelsname (z.B.)	Anzahl Mütter insges.	Gruppe I (2 Mütter)	Gruppe II (7 Mütter)	Gruppe III (5 Mütter)	Gruppe IV (9 Mütter)	Gruppe V (3 Mütter)	Gruppe VI (40 Mütter)
			+	+	+	+	+	+
Antiemetica	Vomex A ^R , Bonamine ^R , Lenotan ^R	14		2		2		10
Lexantien	Agiolax ^R , Bekunidragees ^R	10		2	2	1	1	4
Analgetica	Thomapyrin ^R , Optalidon ^R , "Spritze gegen Kopfschmer- zen"	9		2	1	1		2
Grippemittel	Prontopyrin ^R , Grippostad ^R	3	1		1			1
Spasmolytica	Buscopan ^R , Cholagogum ^R , Procton Depot ^R , Grayibi- non, Progyvon Depot ^R , Amepryl ^R , Eugynon ^R , Gesta- non, Primosiston ^R , Tri- Ervonum ^R , Duphaston	13	1	1	1	2		8
Hormone								
Penicillin		2				1	1	1
andere Antibiotica	z.B. Refobacin ^R	2				1		
Sulfonamide		3						
Antiepileptica	Mylopinum ^R	2						1
Thyreostatica		1						2
Cortison, lokal	Otriven-Millicorten ^R	1		1				
Kreislaufmittel		2						1
Schlafmittel		1						2
Tranquillizer	Valium ^R	3						1
Antacida	Rennie ^R	2			1		1	1
Antidiarrhoica	Mexaform ^R	1						1
Diuretica	Lasix ^R	1						1
Appetitzügler	Recatol ^R	1						1
Rhinologica	Rhino-Spray ^R	1						1
Impfstoffe	Tetanol ^R , Polioschluck -Globulin	6		2				2
Kolpitis-therapie, lokal		1						1

Tabelle 46: Medikamente in der Schwangerschaft bei 53 von 211 Müttern
(Manche Schwangere nahmen mehr als ein Präparat ein)
(Grp. I: 2; Grp. II: 7; Grp. III: 5; Grp. IV: 9; Grp. V: 3;
Grp. VI: 40)

(+ = vor mens III
- = nach mens III)

g) Erkrankungen

Mit der Beschreibung der Röteln-Embryopathie 1941 durch den australischen Augenarzt GREGG (1942) wurde nachgewiesen, daß Virusinfektionen Mißbildungen induzieren können (RHODES 1961, SCHAFFER 1975). Das typische embryopathische Schädigungsmuster des Rötelnvirus ist: Katarakt, offener Ductus Botalli, Ventrikelseptumdefekt (VSD) und Taubheit. Lippenpalte, Gaumenspalte, Pylorusstenose, Mongolismus und Spina bifida werden ebenfalls beschrieben (RHODES 1961).

Das Risiko der Entstehung einer Fehlbildung ist vom Zeitpunkt der Infektion abhängig:

50%	im ersten Monat
25%	im zweiten Monat
17%	im dritten Monat und
11%	im vierten Monat

nach der Befruchtung (RHODES 1961).

Zwei Mütter aus unserem Gesamtkollektiv waren manifest an Röteln erkrankt (Gruppe II und Gruppe V), einmal im vierten und einmal im fünften Schwangerschaftsmonat. Die Kinder kamen mit einer medianen Halszyste, bzw. einer Gallengangshypoplasie zur Welt, welche beidenicht zu den für die Rötelnembryopathie beschriebenen typischen Fehlbildungen gehören. Bei dem Patienten mit Gallengangshypoplasie wurde jedoch zusätzlich eine Pylorusstenose (siehe oben und Seite 127) diagnostiziert, weshalb ein Einfluß der viralen Erkrankung erwogen werden sollte, zumal da Ätiologie und Pathogenese der Gallengangshypoplasie unsicher sind.

Eine andere Mutter, die als Lehrerin während des ersten und zweiten Schwangerschaftsmonats Kontakt zu Masern und Rötelninfektionen ihrer Schüler hatte, selbst aber nicht manifest erkrankt sein soll, gebar ein Kind mit Meningomyelocele (siehe auch Kap. 4.4 d), Seite 90, Fall 7). Auch in diesem Fall sollte die Rötelninfektion in die Überlegungen zur Ätiologie einbezogen werden. Mißbildungen nach inapparent verlaufener Rötelninfektion wurden beschrieben (SEVER et al. 1969).

TÖNDURY (1962) berichtet von tierexperimentellen Untersuchungen, die die teratogene Wirkung von Viren, besonders bei jungen Keimlingen der 3. - 8. Woche beweisen. Über Mißbildungen nach Virusinfektionen in der Frühschwangerschaft sind in der Literatur einige Berichte vorhanden:

Pylorusstenose, Lippen-/Gaumenspalte, Mongolismus, Naevi, Spina bifida, Meningomyelocele und Mißbildungen des Urogenitaltrakts (RHODES 1961, vgl. Rötelnvirus, Seite 126). Mögliche embryotoxische Viruserkrankungen sehen RHODES 1961, TÖNDURY 1962, SCHAFFER 1975, MELNICK 1977 und CZEIZEL 1978 in: Influenza, Varicellen, Herpes zoster, Hepatitis, Masern, Mumps, Viruspneumonie, infektiöse Mononukleose, Poliomyelitis, Listeriose, Toxoplasmose und der Syphilis. Eine Risikoabschätzung scheint allerdings unmöglich (TÖNDURY 1962).

Unsere Untersuchungen ergaben in 16 Fällen Hinweise auf eine Grippeerkrankung bzw. einen grippalen Infekt, davon dreizehnmal innerhalb der ersten vier Monate, was eine Beteiligung am ätiologischen Geschehen der Fehlbildung denkbar erscheinen läßt. Zwei Mütter, deren Kinder mit einer Meningomyelocele zur Welt kamen, gaben einen "sehr schweren" Verlauf ihrer Grippeerkrankung an.

Die Mutter eines weiteren Spina-bifida-Kindes (MMC) erkrankte in mens IV an Mumps.

Es sei ferner auf chronische Erkrankungen bei vier Müttern (Pyelonephritis, Epilepsie, Tuberkulose, Morbus CROHN) verwiesen. Chronische Krankheiten, die bereits zu Beginn der Schwangerschaft bestehen, können zumindest als Teil einer multifaktoriellen Genese verstanden werden.

Eine Übersicht über alle mitgeteilten Erkrankungen in der Schwangerschaft (47 Angaben) gibt Tabelle 47, Seite 128.

Erkrankungen in der
Schwangerschaft

Gruppe	Krankheit	bis m. III	danach	Insge- samt
	Virus	andere		
II	Röteln, manifest		IV	1
	Gallenkoliken	II-IV		
	Gallen-OP		IV	1
	Hyperthyreose	ganze	SS	1
	Autounfall mit "psych.Trauma"		V	1
	Praeeklampsie mit Diabetes mellitus			1
III	Röteln, Kontakt	II		1
	Grippe		VII	1
	Praeeklampsie			1
IV	Harnwegsinfekt, Tonsillitis	I	IV	1
V	Röteln, manifest		V	1
	Sinusitis frontalis			1
	Praeeklampsie			2
VI	Mumps		IV	1
	Grippe	I, II	IV, VII, VIII, IX	9/5
	Tbc			1
	Pyelonephritis	I-IV	VI-IX	2
	Nephropathie			2
	Cystitis		VI-VII	1
	Kolpitis	II-III		1
	Diarrhoe	II		1
	Gallekoliken	ganze	SS	1
	M.CROHN	ganze	SS	1
	Epilepsie mit Anfall	ganze IV-V	SS	1
	Diabetes mellitus		VI-IX	1
	Praeeklampsie			1
	EPH-Gestose			3
	Allergie			
	Haut			1
	Heuschnupfen	I-IV		1
	Myom	ab II		1

Tabelle 47: Krankheiten in der Schwangerschaft bei 47 von
211 Müttern (Gruppe I: keine Krankheiten nachzu-
weisen).

Anläßlich eines Workshops über Populationsgenetik - 1974 - zog die Genetics Study Section of Health das Fazit:

"Einigkeit aller Teilnehmer besteht darin, daß einfache Studien der Vererbung wertlos waren. Sie erbrachten keine Informationen über die Ätiologie." (MELNICK 1977).

MELNICK (1977) akzeptiert zum anderen nicht die von CARTER (1969) eingeführte "multifaktorielle Schwellentheorie", derzufolge das Zusammentreffen polygener Merkmale und Umweltfaktoren die Schwelle zur Entstehung der Mißbildung überwindet.

Diese Arbeit erhebt nicht den Anspruch Aufklärung der Ätiologie zu bringen, da die Patientenzahlen zu gering sind und die - schriftliche - Anamneseerhebung mittels eines durch die Eltern zu beantwortenden Fragebogens Mängel in Kauf nimmt.

Andererseits werden aber viele Hinweise auf mögliche Vererbungen und exogene Einflüsse zusammengetragen (siehe Tabelle 48, Seite 131), so daß die Ansicht unterstützt wird, daß zumindest genetische Grundlagen - ob nun an ein einzelnes Gen gebunden oder polygen - und exogene Einflüsse zusammenspielen.

Folgender Satz von MELNICK (1977) soll zitiert werden:

"The more we are confronted by human dysmorphology the more we realize that both, genes and environment, play a vital role in the development of the individual. Since the approaches to the problem have thus far been inadequate, understanding of gene-environment interaction remains a constant source of frustration."

A N H A N G

Tabelle 48: Genetische Belastung der Familie
und exogene Einflüsse auf die Schwanger-
schaft in 11 Fällen

Tabelle 49: Anzahl zusätzlicher Fehlbildungen
bei 214 Patienten

Tabelle 50: Anzahl erblicher Belastung in 215 Familien

Nr.	Name	Familienanamnese	Exogene Faktoren
I	A.F. ♀	<u>Anenzephalus</u> Nichte des Vaters	Masern-Rötelnkontakt m.I/II Grippe m.IX Laxantien (Bekunisdrg. ^R) ganze SS Reihen-Röntgenunters. m. I Vor der SS sek. Amenorrhoe (8 J.)
II	B.L. ♀	<u>Trisomie 21</u> Großcousine	Skiurlaub große Höhe (Hypoxie?) 3./4. Woche Tetanuserimpf. dto. Angina dto. Thorax-Fuß-Röntgen dto. Blutungen m.II Vor d. SS Zyklusstörungen
III	A.F. ♂	<u>MMC</u> <u>Trisomie 21</u> <u>Legasthenie</u> Neffe der Mutter Bruder d. Mutter Bruder d. Pat.	Schwere Grippe m.III evtl. Magen-Brei-Passage Alkohol- und Nikotingenuß (mäßig) Vor d. SS Zyklusstörungen
IV	Ch.H. ♀	<u>Taubstumm</u> Tochter e. Veters	Morbus CROHN Buscopan ^R , Mexaform ^R Blutungen m.I-III Emesis m.II ABO-Unverträglichkeit
V	J.M. ♂		Herzklappenfehler (rheumatisch) Tuberkulose Hormonspritze 3./4. Woche Lenotan ^R m.I-IV Emesis m.I-V Alkohol (mäßig) Blutung m.I,V,VI
VI	H.-P.S. ♂	<u>Klumpfuß</u> Großtante der Mutter	Pyelonephritis m.I-IV Sulfonamide ab m.IV Agiolax ^R ganze SS Vor d. SS Zyklusstörungen Vater mit 24 Jahren Mumps
VII	J.Sch. ♀	<u>Hüftgelenksdysplasie</u> ¹⁾ <u>Taubheit</u> (angeb.) + <u>Asthma</u> ²⁾ <u>Neurodermitis</u> ³⁾ Verwandtenehe	Hypothyreose Nephropathie, Praeeklampsie Alkohol

1) Schwester des Pat., Bruder des Vaters und Mutter des Vaters

2) Neffe des Vaters

3) Bruder des Patienten

Fortsetzung von Tabelle 48 siehe nächste Seite (131a)

Tabelle 48: Genetische Belastung der Familie und exogene Einflüsse auf die Schwangerschaft in 11 Fällen.

	Nr.	Name	Familienanamnese	Exogene Faktoren
GALLENGANGS- ATRESIE	VIII	S.D. ♂	<u>Herzvitium</u> Schwester der Mutter	Angina m.IV Nephropathie m.I Antibiotica m.I Penicillin m.IV Cholagogum m.I Blutung m.III
	IX	S.St. ♀	<u>Hüftgelenksdysplasie</u> Schwester d. Pat.	Röteln m.V Praeeklampsie Emesis m.I-III Blutungen ABO-Inkompatibilität
GALLENGANGS- HYPOPLASIE	X	S.O. ♂	<u>Pylorusstenose</u> Bruder d. Pat.	Nephropathie Sinusitis frontalis Praeeklampsie Penicillin Emesis m.I-II
MEDIALE HALSZYSTE	XI	R.Sch. ♂	<u>Sichelfuß</u> Bruder d. Pat.	Thorax-Röntgen m.II Laxantien ganze SS Alkohol ganze SS

Tabelle 48 Fortsetzung von Seite 131

Gruppe	Fehlbildung	Gesamt- zahl	Zusätzliche Fehlbildung	
			ja	nein
I	KRANIOSYNOSTOSE	18	10	8
II	THYREOGLOSSUSZYSTE und -FISTEL	33	6	27
III	BRANCHIOGENE HALS - FISTEL/-ZYSTE	23	8	15
IV	GALLENANGSATRESIE	16	6	10
V	GALLENANGSHYPOPLASIE	6	3	3
VI	SPINA BIFIDA	118	63	55
		214	96	118

Tabelle 49: Anzahl zusätzlicher Fehlbildungen bei 96 von 214 Patienten.
Auffällig ist die hohe Zahl an Begleitfehlbildungen bei den Spina-bifida- und Kraniosynostose-Kindern im Vergleich zu den Patienten der anderen Krankheitsgruppen.

Gruppe	Fehlbildung	Gesamt- zahl	Fehlbildungen i.d.Fam.			
			ja			nein
			die- selbe	an- dere		
I	KRANIOSYNOSTOSE	18	2	1	1	16
II	THYREOGLOSSUSZYSTE und -FISTEL	33	1	-	1	32
III	BRANCHIOGENE HALS- FISTEL/-ZYSTE	23	5	3	2	18
IV	GALLENANGSATRESIE	16	1	-	1	15
V	GALLENANGSHYPOPLASIE	6	3	-	3	3
VI	SPINA BIFIDA	118	15	8	7	103
		(214)	(27)	12	15	(187)

Tabelle 50: Anzahl erblich belasteter Familien (26 von 214 Fällen).

E

Z U S A M M E N F A S S U N G

Vom 1.1.1970 bis zum 31.12.1974 wurden 214 Kinder mit folgenden angeborenen Fehlbildungen behandelt: Kraniosynostose (18 Patienten), Thyroglossuszyste bzw. -fistel (33 Patienten), branchiogene Halsfistel bzw. -zyste (23 Patienten), Gallengangsatresie bzw. -hypoplasie (16 bzw. 6 Patienten) und Spina bifida (118 Patienten). Diese 214 Fälle werden nach ihrer Familienanamnese, dem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, sowie auf begleitende Mißbildungen untersucht.

Für die K r a n i o s y n o s t o s e kann der in der Literatur beschriebene autosomal-dominante Vererbungsweg nicht nachgewiesen werden. Lediglich in einem unserer Fälle kommt die Krankheit wiederholt vor, hier allerdings bei drei von vier Geschwistern; alle andere Mitglieder dieser Familie sind gesund. Eine Neumutation bzw. chromosomale Störung, wie in der Literatur beschrieben, könnte darin einen Anhalt finden, daß die Hälfte aller Mütter bei Geburt des Patienten das 30. Lebensjahr überschritten hatte. Eine Meningomyelocele wird bei der Schwester eines anderen Patienten gefunden. Da die Kraniosynostose in Übereinstimmung mit dem Schrifttum auch als Begleitfehlbildung bei unseren Spina-bifida-Kindern vorkommt, muß man auch an einen gemeinsamen Störfaktor in der Determination denken. Entscheidende exogene intrauterine Einflüsse konnten in keinem der Fälle nachgewiesen werden. Für die genetische Beratung sollten eine Chromosomenanalyse und spezielles Suchen nach Spina-bifida-Erkrankungen in der Familie berücksichtigt werden.

Bei den T h y r e o g l o s s u s z y s t e n bzw. -fisteln gibt es in unserem Kollektiv keinerlei Hinweise auf Vererbung. Exogene Faktoren können hier - wenn überhaupt - nur in Form von Thyreostatika (Hyperthyreose) (1 Fall) oder Röntgenstrahlen (2 Fälle) erwogen werden; eine Mutter erkrankte an Röteln in mens IV. Die genetische Beratung bietet insoweit keine Schwierigkeit, zumal da die chirurgische Therapie erfolgreich ist.

Für die branchiogenen Halsfisteln bzw. -zysten ergibt sich entsprechend der unterschiedlichen Embryologie ein anderes Bild: Übereinstimmend mit dem Schrifttum findet sich bei uns eine Vererbungsrate von 13%. Die Annahme eines autosomal-dominanten Vererbungsweges mit variabler Expressivität und unvollständiger Penetranz kann von uns angesichts der Verteilung der betroffenen Mitglieder innerhalb der Familien (Eltern- und Großelterngeneration) unterstützt werden, vor allem wenn man davon ausgeht, daß manche Zysten klinisch unbemerkt bleiben. In zwei Fällen kommen andere Fehlbildungen in den Familien vor (Vitium cordis und Syndaktylie). Auffallend ist die vergleichsweise hohe Fehlgeburtenrate (34,8%) und die Abortus-imminens-Neigung (17,4%) in unserem Kollektiv. Kombinationen mit anderen branchiogenen Residuen oder Schwerhörigkeit, wie beschrieben, konnten in keinem der Fälle nachgewiesen werden, die branchiogene Abstammung der praeauriculären Fisteln (Begleitfehlbildung in zwei Fällen, vgl. Kap. 2.2.4 d, Fälle 1/2, Seite 36) ist umstritten, es sollte aber dennoch bei solchen Patienten und deren Familien verstärkt auf die Möglichkeit einer Schwerhörigkeit geachtet werden.

Aus den Familienanamnesen der Kinder mit Gallengangsatresie bzw. -hypoplasie ist kein Wiederholungsrisiko abzuleiten. Zweimal kommt ein Vitium cordis, in zwei anderen Fällen eine Hüftgelenksdysplasie bzw. eine hypertrophische Pylorusstenose familiär als angeborene Erkrankungen vor. Die Kombination mit anderen Fehlbildungen kann übereinstimmend mit Literaturangaben in neun von 22 Fällen bestätigt werden, wobei das Vitium cordis, die Hüftgelenksdysplasie sowie die angeborene Pylorusstenose, sowohl als Begleitfehlbildung beim Patienten als auch bei Familienmitgliedern, vorkommt. Exogene Ursachen, insbesondere das Hepatitisvirus (Theorie der neonatalen Hepatitis) können im Rahmen dieser Untersuchung nicht verantwortlich gemacht werden, so daß sich für die genetische Beratung nach wie vor keine entscheidenden Hinweise ergeben.

Bei 15 Spina-bifida - Kindern (insgesamt 118 Fälle) kommen angeborene Erkrankungen familiär gehäuft vor (12,7%);

in neun Fällen (7,6%) handelt es sich dabei um eine Spina bifida in unterschiedlicher Ausprägung bzw. um einen Anenzephalus. Die übrigen sechs Fälle mit anderen Fehlbildungen in der Familie werden tabellarisch aufgeführt.

In drei Fällen mit unklaren Angaben ist das Vorkommen von Fehlbildungen wahrscheinlich. Das Wiederholungsrisiko (8,4%) wird mit Literaturwerten verglichen. Die Zahl der zum Teil multiplen Begleitfehlbildungen ist auch in unserem Patientengut groß (bei 63 von 118 Kindern), wobei der Anteil an Mißbildungen des Urogenitaltraktes relativ hoch ist.

Die Begleitfehlbildungen werden in Tabellen dargestellt und mit der Literatur verglichen. Exogene Einflüsse auf die Schwangerschaft und Geburt sowie Fehl- und Totgeburtenrate werden ebenso diskutiert. Die genetische Beratung sollte sich vor allem auf die Suche nach einer Spina bifida occulta in der Familie, sowie auf eine vermehrte Tendenz zu Fehl- oder Totgeburten konzentrieren.

F

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. K r a n i o s y n o s t o s e

- 1.1 ANDERSSON, H.: Craniosynostosis.
In: Vinken, P.J. and G.W. Bruyn: Handbook of
Clinical Neurology Vol. 30, pp. 219-233 Amsterdam-
New York-Oxford: North Holland 1977
- 1.2 BELL, H.S., F.B. CLARE, and A.F. WENTWORTH: Familial
scaphocephaly.
J. Neurosurg. 18, 239-241 (1961)
- 1.3 BERTELSEN, T.J.: The premature synostosis of the cranial
sutures.
Acta ophthal. Kbh. Suppl. 51, 174 (1958),
Zitat nach MÜKE
- 1.4 DEGENHARDT, K.-H.: Mißbildungen des Kopfes und der Wirbel-
säule.
In: Becker, P.E.: Humangenetik Bd. II, S. 568
Stuttgart: G. Thieme 1964
- 1.5 DOERR, W.: Über die Geburtstraumatische Nahtsynostose
des kindlichen Schädeldaches.
Z. Kinderheilkunde 67, 96 (1949)
- 1.6 FANCONI, G. und A. WALLGREN: Lehrbuch der Pädiatrie 9. Aufl.,
S. 910, Basel-Stuttgart: Schwabe und Co. 1972
- 1.7 FREEMAN, J.M. and S. BORKOWF: Craniostenosis. Review of the
literature and report of thirty-four cases.
Pediatrics 30, 57-70 (1962)
- 1.8 GERLACH, J.: Mißbildungen des knöchernen Schädels und des
Gehirns.
In: Olivecrona, H. und W. Tönnis: Handbuch der
Neurochirurgie Bd. IV, 1, S. 151-200, Berlin-
Göttingen-Heidelberg: Springer 1960
- 1.9 GREIG, D.M.: Oxycephaly.
Edinb. Med. J. 33, 189-218, 280-302, 357-376
(1926)
- 1.10 GREWEL, F.:
Acta neerl. Morph. 6, 145 (1945-1949)
Zitat nach Schönenberg

- 1.11 GROSS, H.: Der Hypertelorismus.
Ophthalmologica (Basel) 131, 138 (1956)
-- Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Gehirn
und Schädelkapsel bei den turricephalen
craniostenotischen Dysostosen.
Virchows Arch. path. Anat. 330, 365 (1957)
- 1.12 GÜNTHER, H.: Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie
und als klinisches Symptom.
Erg. inn. Med. Kinderheilk. 40, 40-135 (1931)
- 1.13 JAENSCH, P.A.: Schädeldysostosen
Z. ges. inn. Med. 7, 426 (1952)
- 1.14 KOSNIK, E.J., G. GILBERT, and M.P. SAYERS: Familial
inheritance of coronal craniosynostosis.
Develop. Med. Child. Neurol. 17, 630-633 (1975)
- 1.15 McLAURIN, R.L. and D.D. MATSON: Importance of early surgical
treatment of craniosynostosis; review of 36
cases treated during the first six months of life.
Pediatrics 10, 637-652 (1952)
- 1.16 McPHERSON, E., J.G. HALL, and R. HICKMAN; B.T. GONG, Th.
H. NORWOOD, and H. HOEHN: Chromosome 7 short
arm deletion and craniosynostosis. A 7p-Syndrome.
Hum.Genet. 35, 117-123 (1976)
- 1.17 McQUEEN, D. and G. UDVARHELYI: Congenital anomalies of the
neuraxis and related maldevelopmental disorders.
In: Ravitch, M.M., K.J. Welch, C.D. Benson,
E. Aberdeen, and J.G. Randolph: Pediatric surgery
3rd edition Vol. 1, Chicago-London: Year Book
Med.Publ. 1979
- 1.18 MÜKE, R.: Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie
der Kraniosynostose.
Acta Neuroch. (Wien) 26, 191-250 (1972)
- 1.19 PARK, E.A. and G.F. POWERS: Acrocephaly and scaphocephaly
with symmetrically distributed malformations
of the extremities.
Amer. J. Dis. Child. 20, 235-315 (1920)
- 1.20 RAZEK, H.A.: Atlas der Embryologie mit tabellarischer
Synopsis.
Stuttgart: Enke 1978
- 1.21 REYNER, P.: Über präsmature synostotische Stenocephalie
beim Kinde (zugleich ein Beitrag zur Indikations-
stellung für die Entlastungstrepanation).
Z. Kinderheilk. 37, 283 (1924)

- 1.22 SCHAFFER, A.J.: Diseases of the newborn. 2nd edition Chapt. 3
Philadelphia-London: W.B. Saunders 1975
- 1.23 SCHMIDT, H.: Die frontale Dysplasie
Fortschr. Röntgenstr. 99, 87, 181, 191 (1963)
- 1.24 SCHÖNENBERG, H.: Dyscephalien.
In: Opitz, H. und Schmid, F.: Handbuch der
Kinderheilkunde Bd. VI, S. 245-256
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- 1.25 SHILLITO, J. and D.D. MATSON: Craniosynostosis: A review
of 519 surgical patients.
Pediatrics 41, 829-853 (1968)
- 1.26 SHULMAN, K.: Craniosynostosis.
In: Bergsma, D.: Birth defects. Baltimore:
Williams and Wilkins 1973
- 1.27 SIMMONS, D.R. and W.T. PEYTON: Premature closure of the
cranial sutures.
J. Pediatr. 31, 528-547 (1947)
- 1.28 STAUFFER, U.G.: Mißbildungen und chirurgische Erkrankungen
im Bereich der Schädelkalotte und des Gehirns.
In: Rickham, P.P., R.T. Soper und U.G. Stauffer:
Kinderchirurgie S. 144-147 Stuttgart: G. Thieme
1975
- 1.29 VIRCHOW, R.: Über den Cretinismus namentlich in Franken
und über pathologische Schädelformen.
Verh. phys.-med. Ges. Würzburg 2, 230-270
(1851)
- 1.30 WIEGAND, R.: Dysostosis cranio-facialis mit beidseitiger
(häutiger) Gehörgangsatrie.
Arch. Ohrenheilk. 166, 128-139 (1954)
- 1.31 WITKOWSKI, R. und O. PROKOP: Genetik erblicher Syndrome
und Mißbildungen.
Berlin: Akademie 1976

2. Hals

- 2.1 ALBERS, G.D.: Branchial anomalies.
JAMA 183, 399-409 (1963)
- 2.2 BERGSTROM, L.: Thyroglossal duct remnants.
In: Bergsma, D.: Birth defects. Baltimore:
Williams and Wilkins 1973

- 2.3 BOYSEN, M.E., A. de BESCHE, G. DJUPESLAND, and E.THORUD:
Internal cysts and fistulae of branchial origin.
J. Laryngol.Otol. 93, 533-539 (1979)
- 2.4 DEANE, S.A. and R.L. TELANDER: Surgery for thyroglossal
duct and branchial cleft anomalies.
Amer.J.Surg. 136, 348-353 (1978)
- 2.5 ENBOM, H., A. WIDSTÖM, and P. MAGNUSSON: Lateral fistulae
and cysts of the neck (Heredity and diagnosis).
Acta Otolaryngol. Suppl. 360, 64-66 (1979)
- 2.6 ENGLISH, G.M. and D. KAY: Branchial cleft cysts or sinuses.
In: Bergsma D.: Birth defects. Baltimore:
Williams and Wilkins 1973
- 2.7 GROB, M.: Halsfisteln und -zysten.
In: Fanconi, G. und A. Wallgren: Lehrbuch der
Pädiatrie 9. Aufl., Basel-Stuttgart:Schwabe und
Co. 1972
- 2.8 HUNTER, A.G.W.: Inheritance of branchial sinuses and
preauricular fistulae.
Teratology 9, 225-228 (1973)
- 2.9 KONSTANIECKI, K. v. und A. v. MILECKI: Die angeborenen
Kiemenfisteln des Menschen, ihre anatomische
Bedeutung und ihr Verhältnis zu verwandten
branchiogenen Mißbildungen.
Virchows Arch. Path. Anat. 120, 385 (1890)
- 2.10 KRAUSS, A. und A.-K. SABBAGH: Siehe 5. Diskussion
- 2.11 MAU, G. und P. NETTER: Siehe 5. Diskussion
- 2.12 MORGER, R.: Chirurgische Pathologie des Halses.
In: Bachmann, K.D., H. Ewerbeck, G. Joppich,
E. Kleihauer, E. Rossi und G.R. Stalder:
Pädiatrie in Praxis und Klinik Bd. II
Stuttgart-New York: Fischer
Stuttgart: G. Thieme 1980
- 2.13 PALEY, W.G. and N.C. KEDDIE: The aetiology and management
of branchial cysts.
Brit. J.Surg. 57, 822-824 (1970)
- 2.14 PFEIFER, G.: Entwicklungsstörungen und Anomalien der Zähne,
des Mundes und der Kiefer.
In: Opitz, H. und F. Schmid: Handbuch der
Kinderheilkunde Bd. IX
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968

- 2.15 ROWLEY, P.T.: Familial hearing loss associated with branchial fistulas.
Pediatrics 44, 978-985 (1969)
- 2.16 SOPER, R.T.: Cysts and Sinuses of the neck.
In: Ravitch, M.M., K.J. Welch, C.D. Benson, E. Aberdeen, and J.G. Randolph: Pediatric surgery 3rd edition Vol. 1
Chicago-London: Year Book Med. Publ. 1979
- 2.17 STARCK, D.: Embryologie. 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1965
- 2.18 STIEVE, F.-E.: Strahlenexposition als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch.
Internist 19, 299-303 (1978)
- 2.19 WARD, G.E., HENDRICK, J.W., and R.G. CHAMBERS: Thyroglossal tract abnormalities - cysts and fistulas
Surg. Gynecol. Obstet. 89, 727-734 (1949)

3. Gallengang

- 3.1 AREY, L.B.: Developmental Anatomy (ed. 7), chap. 14
Philadelphia-London: Saunders Comp. 1965
- 3.2 BLÄKER, F.: Erkrankungen der Gallenwege
In: Bachmann, K.D., Ewerbeck, H., G. Joppich, E. Kleihauer, E. Rossi und G.R. Stalder: Pädiatrie in Praxis und Klinik
Bd. II Stuttgart-New York: G. Fischer
Stuttgart : G. Thieme 1980
- 3.3 CAMERON, R. and G.L. BUNTON: Congenital biliary atresia
Brit. Med. J. 2, 1253 (1960)
- 3.4 DANKS, D. and M. BODIAN: A genetic study of neonatal obstructive jaundice.
Arch.Dis.Child. 38, 378 (1963)
- 3.5 DANKS, D.M.: Prolonged obstructive jaundice
Clin. Pediat. 4, 499 (1965)
Zit. nach KRANT und SVENSON 1973
- 3.6 ENGERT, J.: Chirurgische Erkrankungen der ableitenden Gallenwege.
In: Bachmann, K.D., H. Ewerbeck, G. Joppich, E. Kleihauer, E. Rossi und G.R. Stalder: Pädiatrie in Praxis und Klinik
Bd. II Stuttgart-New York: G. Fischer
Stuttgart: G. Thieme 1980

- 3.7 GROSSELD, J.L. and H.W. CLATWORTHY, jr.: Biliary atresia.
In: Bergsma, D.: Birth defects. Baltimore:
Williams and Wilkins 1973
- 3.8 GROSS, R.E.: The Surgery of Infancy and Childhood chap.41
Philadelphia: Saunders 1953
Zit. nach KRANT und SVENSON 1973
- 3.9 HASSE, W.: Eingriffe an den Gallenwegen.
In: Kunz, H.: Operationen im Kindesalter
Bd. I, 242-248
Stuttgart: G. Thieme 1973
- 3.10 HOLMES, J.B.: Congenital obliteration of the bile ducts:
Diagnosis and suggestions for treatment.
Am.Dis.Child. 11, 405 (1916)
Zit. nach KRANT und SVENSON 1973
- 3.11 KASAI, M., I. WATANABE, and R. OHI: Follow-up studies of
longterm survivors after hepatic portoenter-
ostomy for "noncorrectable" biliary atresia.
J. Pediatr. Surg. 10, 173-182 (1975)
- 3.12 KOOP, C.E.: Progressive extrahepatic biliary obstruction
of the newborn (editorial).
J. Pediatr. Surg. 10, 169-170 (1975)
- 3.13 KRANT, S.M. and O. SVENSON: Biliary duct hypoplasia,
J. Pediatr. Surg. 8, 301-307 (1973)
- 3.14 KÜNZER, W. und H. WEHINGER: Erkrankungen der Leber.
In: Keller/Wiskott: Lehrbuch der Kinderheil-
kunde (Hrsg.: Wiskott, A., K. Betke und
W. Küntzer), 4. Aufl.
Stuttgart: G. Thieme 1977
- 3.15 LADD, W.E.: Congenital obstruction of the bile ducts
Am. Surg. 102, 242 (1935)
Zit. nach KRANT und SVENSON 1973
- 3.16 LANDING, B.H.: Considerations of the pathogenesis of
neonatal hepatitis, biliary atresia, and
choledochal cyst: The concept of infantile
obstructive cholangiopathy
Progr. Pediatr. Surg. 6, 113-139 (1974)
- 3.17 LANGMAN, J.: Medizinische Embryologie
2. Aufl.
Stuttgart: G. Thieme 1972
- 3.18 LEHMANN, W.: Fehlbildungen der Gallenblase und Gallenwege.
In: Becker, P.E.: Humangenetik Bd. III/2
178-189
Stuttgart: G. Thieme 1972

- 3.19 LILLY, J.R. and R.P. ALTMAN: The biliary tree
In: Ravitch, M.M., K.J. Welch, C.D. Benson,
E. Aberdeen, and J.G. Randolph:
Pediatric Surgery 3rd edition
Vol. 1 Chicago-London: Year Book Med. Publ. 1979
- 3.20 LILLY, J.R. and R.S. CHANDRA: Surgical hazards of
co-existing anomalies in biliary atresia.
Surg. Gynecol. 129, 49-54 (1974)
- 3.21 POPPER, H.: Interrelation between hepatic lesions and
lesions of the biliary tract.
J. Int. Coll. Surg. 18, 743 (1952)
Zit. nach KRANT und SVENSON 1973
- 3.22 RUMLER, W.: Über die kongenitale Gallenwegsatesie.
Zum familiären Vorkommen und zur Genese dieser
Fehlbildung.
Arch. Kinderheilk. 164, 239 (1961)
- 3.23 STARCK, D.: Embryologie 2. Aufl., 474-480
Stuttgart: G. Thieme 1965
- 3.25 TÜNTE, W.: Zur Häufigkeit der angeborenen Gallengangs-
atesie
Z. Kinderheilk. 102, 275 (1968)
- 3.26 VÉGHÉLYI, P.V.: Die extrahepatischen Gallenwege.
In: Opitz, H. und F. Schmid: Handbuch der
Kinderheilkunde Bd. IV,
Berlind-Heidelberg- New York: Springer 1965
- 3.27 YLPPÖ, A.: Zwei Fälle von kongenitalem Gallengangs-
verschuß.
Z. Kinderheilk. 9, 319 (1913)

4. S p i n a b i f i d a

- 4.1 BARRY, A.: Spina bifida and Hydrocephalus.
First Inter-Amer. Confer. on Congen. Defects
Los Angeles 1962. Session II
Philadelphia, Montreal:
J.B. Lippincott Co. 1963

- 4.2 BROCK, D.J.H., J.B. SCRIMGEOUR: Alpha-Fetoprotein in the prenatal diagnosis of C.N.S. Malformations (letter)
Lancet 1, 569 (1974)
- 4.3 BROCKLEHURST, G.: Spina bifida
In: Vinken, P.J. und G.W. Bruyn: Handbook of Clinical neurology Vol 32, pp 519-539
Amsterdam-New York-Oxford: North Holland 1978
- 4.4 CARTER, C.O.: Clues to the aetiology of neural tube malformations.
Develop. Med. Child Neurol. Suppl. 32, 3-15 (1974)
- 4.5 CARTER, C.O. and J.A.F. ROBERTS: The risk of recurrence after two children with central-nervous-system malformations.
Lancet 1, 306-308 (1967)
- 4.6 CHANCE, P.F. and D.W. SMITH: Hyperthermia and meningo-myelocele and anencephaly (letter a)
Lancet 1, 769 (1978)
- 4.7 EVANS, D.R.: Neural-tube defects: importance of a history of abortion in aetiology.
Brit. Med. J. 1, 975-976 (1979)
- 4.8 FUHRMANN, W., W. SEEGER, and R. BÖHM: Apparently monogenic in-heritance of anencephaly and spina bifida in a kindred
Humangenetik 13, 241 (1971)
- 4.9 GARDNER, W.J.: The dysraphic states from Syringomyelia to anencephaly
Amsterdam: Excerpta Medica 1973
-- Myelocele: rupture of the neural tube?
Clin. Neurosurg. 15, 57 (1968)
- 4.10 GARDINER, A., C. CLARKE, J. COWEN, R. FINN, and O.M. McKENDRICK: Spontaneous abortion and fetal abnormality in subsequent pregnancy
Brit. Med. J. 1, 1016-1018 (1978)
- 4.11 GERLACH, J. und H.-P. JENSEN: Mißbildungen des Rückenmarks.
In: Olivecrona, H. und W. Tönnis: Handbuch der Neurochirurgie Bd. VII/1, 306-373
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- 4.12 HALPERIN, L.R. and R.S. WILROY, jr.: Maternalhyperthermia and neural-tube defects (letter).
Lancet 2, 212 (1978)

- 4.13 HELBIG, D.: Chirurgische Pädiatrie 53-59
Stuttgart-New York: Schattauer 1974
- 4.14 HEYER, R., E. MARKAKIS und W. WINKELMÜLLER: Über die Bedeutung der Frühdiagnose des fehlenden Rückenmarkscensus
Mschr. Kinderheilk. 125, 74-81 (1977)
- 4.15 HÖPNER, F.: Myelomeningocele - Eine Herausforderung an den Arzt und die Gesellschaft.
- 4.16 HOLMBERG, P.C.: Central-nervous-system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy.
Lancet 2, 177-179 (1979)
- 4.17 HOLMES, L.B., S.G. DRISCOLL, and L. ATKINS: Etiologic heterogeneity of neural-tube defects.
New Engl. J. Med. 294, 365 (1976)
- 4.18 HOROWITZ, J. and A.D. McDONALD: Anencephaly and spina bifida in the province of Quebec.
Canad. Med. Ass. J. 100, 748 (1969)
- 4.19 JAMES, W.H.: Hyperthermia and meningomyelocele and anencephaly
(Letter b).
Lancet 1, 770 (1978)
- 4.20 KRAWINKEL, C.: Klinik und Erbprognose bei genetisch bedingten kindlichen Fehlbildungen.
Inauguraldissertation München 1974
- 4.21 KUFFER, F.: Klinische Aspekte der Spina bifida.
In: Bachmann, K.D., H. Ewerbeck, G. Joppich, E. Kleihauer, E. Rossi und G.R. Stalder: Pädiatrie in Praxis und Klinik Bd. II
Stuttgart-New York: G. Fischer
Stuttgart: G. Thieme 1980
- 4.22 LANGMAN, J.: Medizinische Embryologie, 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1972
- 4.23 LAURENCE, K.M., C.O. CARTER, and P.A. DAVID: Major central nervous system malformations in South Wales.
Brit. J. prev. soc. Med. 22, 146 (1968)
- 4.24 LAURENCE, K.M.: The recurrence risk in spina bifida cystica and anencephaly.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. 20, 23 (1969)

- 4.25 LORBER, J.: Systematic ventriculographic studies in infants born with meningomyelocele and encephalocele.
Arch. Dis. Child. 36, 381-389 (1961)
- 4.26 LORBER, J.: Spina bifida cystica.
Brit. J. Clin. Pract. 17, 253-260 (1963)
- 4.27 LORBER, J.: The family history of spina bifida cystica.
Pediatrics 35, 589-595 (1965)
- 4.28 LORBER, J. und K. LEVICK: Spina bifida cystica.
Incidence of spina bifida occulta in parents and in controls.
Arch. Dis. Child. 42, 171-173 (1967)
- 4.29 LOWE, C.R., C.J. ROBERTS, and S. LLOYD: Malformations of central nervous system and softness of local water supplies.
Brit. Med. J. 1, 357-361 (1971)
- 4.30 LOWRY, R.B. and A.B. ALLEN: Herbicides and spina bifida (letter)
Canad. Med. Assoc. J. 117, 580 (1977)
- 4.31 MELNICK, M.: The etiologies of central nervous system malformations.
In: Vinken, P.J. and G.W. Bruyn: Handbook of clinical neurology Vol. 30, pp 85-138
Amsterdam-New York-Oxford: North Holland 1977
- 4.32 McQUEEN, D. and G. UDVARHELYI: Congenital anomalies of the neuraxis and related maldevelopmental disorders.
In: Ravitch, M.M., K.J. Welch, C.D. Benson, E. Aberdeen, and J.G. Randolph
Pediatric Surgery 3rd edition Vol 1
Chicago-London: Year Book Med. Publ. 1979
- 4.33 MURKEN, J.-D.: Vererbung und Krankheitsbereitschaft.
In: Keller/Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde (Hrsg.: A. Wiskott, K. Betke und W. Künzer)
Kap. 5 Stuttgart: G. Thieme 1977
- 4.34 NEEL, J.V.: A study of major congenital defects in Japanese infants.
Amer. J. hum. Genet. 10, 398 (1958)
- 4.35 NEUHÄUSER, G.: Mißbildungen und Entwicklungsstörungen des Nervensystems.
In: Bachmann, K.D., H. Ewerbeck, G. Joppich, E. Kleihauer, E. Rossi und G.R. Stalder:
Pädiatrie in Praxis und Klinik Bd. II
Stuttgart-New York: G. Fischer
Stuttgart: G. Thieme 1980

- 4.36 O'RAHILLY, R. and E. GARDNER: The developmental anatomy and histology of the human central nervous system
In: Vinken, P.J. and G.W. Bruyn: Handbook of Clinical Neurology Vol. 30, 33-35
Amsterdam-New York-Oxford: North Holland 1977
- 4.37 OSAKA, K., T. TANIMURA, A. HIRAYAMA, and S. MATSUMOTO: Myelomeningocele before birth.
J. Neurosurg. 49, 711-724 (1978)
- 4.38 PACHE, H.-D.: Mißbildungen des Zentralnervensystems.
In: Opitz, H. und F. Schmid: Handbuch der Kinderheilkunde Bd. VIII/1
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- 4.39 PARSCH, K. und G. MANNER: Genetische Beratung bei 800 Familien mit Spina-bifida-Kindern.
Z. Orthop. 116, 566 (1978)
- 4.40 PIETRZYK, J.J. and G. TUROWSKI: Immunogenetic bases of congenital malformations: association of HLA-B 27 with spina bifida.
Pediat. Res. 13, 879-883 (1979)
- 4.41 RAZEK, H.A.: Atlas der Embryologie 1. Aufl.
Stuttgart: Enke 1978
- 4.42 REGENSTREIF, H.: Nachuntersuchungsergebnisse eines auslesefreien Krankengutes von Spina bifida cystica.
Arch. Kinderheilk. 165, 44 (1962)
- 4.43 RUDEMAN, R.J., N.R. MENDELL, J.G. RUDEMAN, A.H. JOHNSON, and D.B. AMOS: Evidence for linkage between HLA spinal malformations in man.
Abstract, Fifth International Conference on Birth Defects, Montreal 64 (1977)
- 4.44 SEIFERTH, J.: Das Spina bifida Kind.
Fortschr. Med. 95, 103-106 (1977)
- 4.45 SHULMAN, K.: Myelomeningocele
In: Bergsma, D.: Birth defects
Baltimore: Williams and Wilkins 1973
- 4.46 SMITH, C.: Computer programme to estimate recurrence risks for multifaktorial familial disease.
Brit. Med. J. 1, 495-497 (1972)
- 4.47 STARCK, D.: Embryologie. 2. Aufl.
Stuttgart: G. Thieme 1965

- 4.48 STARK, G.D.: Spina bifida: problems and management.
Oxford: Blackwell Scientific Publ. (1977)
- 4.49 STAUFFER, U.G.: Mißbildungen im Bereich der Wirbelsäule.
In: Rickham, P.P., R.T. Soper und U.G. Stauffer:
Kinderchirurgie Stuttgart: G. Thieme 1975
- 4.50 TÜNTE, W.: Zur Häufigkeit angeborener Mißbildungen des
Zentralnervensystems und des Verdauungstraktes
in den Jahren 1950-1961.
Humangenetik 6, 29-33 (1968)
- 4.51 TÜNTE, W.: Fortpflanzungsfähigkeit, Heiratsfähigkeit und
Zahl und Beschaffenheit der Nachkommen bei
Patienten mit Spina bifida aperta.
Humangenetik 13, 43 (1971)
- 4.52 TULPIUS, N.: Observationes Medicae.
Amsterdam: L. Elzevirius 1652
- 4.53 WARKANY, J.: Congenital malformations
Chicago: Year Book Med. Publ. (1971)
- 4.54 WEITZEL, H.: Die praenatale Diagnostik neuraler Dysraphien
durch die alpha-Fetoproteinbestimmung.
In: Murken, J.-D. und S. Stengel-Rutkowski:
Pränatale Diagnostik Stuttgart: Enke 1978
- 4.55 WITKOWSKI, R. und O. PROKOP: Genetik erblicher Syndrome
und Mißbildungen.
Berlin: Akademie-Verlag 1976
- 4.56 EDITORIAL: Epidemiology of anencephalus, spina bifida,
and congenital hydrocephalus.
Brit. Med. J. 2, 1156 (1976)

5. D i s k u s s i o n

- 5.1 BÜCHNER, F.: Bedeutung peristatischer Faktoren für Miß-
bildungen.
verh. dtsh. Ges. inn. Med. 64, (1958)
- 5.2 CARTER, C.O.: Polygenic inheritance and common diseases.
Lancet 1, 1252 (1969)
- 5.3 CHRISTOFFEL, K.K. and I. SALAFSKY: Fetal alcohol syndrome
in dizygotic twins.
J. Pediatr. 87, 963-967 (1975)
- 5.4 CLARREN, S.K., E.C. ALVORD, jr., S.M. SUMI, A.P. STREISSGUTH,
and D.W. SMITH: Brain malformations related to
prenatal exposure to ethanol.
J. Pediatr. 92, 64-67 (1978)

- 5.5 COHEN, E.N., J.W. BELLVILLE, and B.W. BROWN:
Anesthesia, Pregnancy, and Miscarriage:
A Study of Operating Room Nurses and Anesthesists.
Anesthesiology 35, 343-347 (1971)
- 5.6 COLE, P.V., L.H. HAWKINS, and D. ROBERTS: Smoking during
pregnancy and its effects on the fetus.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 79, 782-787 (1972)
- 5.7 COMSTOCK, G.W., F.K. SHAH, M.B. MEYER, and H. ABBEY:
Low birth weight and neonatal mortality rate
related to maternal smoking and socioeconomic
status.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 111, 53-59 (1971)
- 5.8 CZEIZEL, A.: Teratogenesis.
In: Kerpel-Fronius, E., P.V. Véghelyi, J. Rosta:
Perinatal Medicine pp. 193-225
Budapest: Akadémiai Kiadó 1978
- 5.9 DEGENHARDT, K.-H.: Teratogene Wirkungen von Pharmaka beim
Menschen.
Gyn. 11, 112 (1978)
- 5.10 DÖRING, G.H. und C. HOSSFELD: Über die Gefahren einer
übertriebenen Medikamentenfurcht in der
Schwangerschaft.
Dtsch. med. Wschr. 89, 1069-1072 (1964)
- 5.11 EGGIMANN, U.H., E. THÜRIG, H. MOSER und E. BOSSI:
Abortus imminens: Charakteristika der Patien-
tinnen, Behandlungserfolge und Folgen für das
Kind.
Schweiz. med. Wschr. 109, 288-292 (1979)
- 5.12 GAL, J., B. KIRMAN, and J. STERN: Hormonal pregnancy tests
and congenital malformation.
Nature 216, 83 (1967)
- 5.13 GARDINER, A., C. CLARKE, J. COWEN, R. FINN, O.M. McKENDRICK: Spontaneous
abortion and fetal abnormality in subsequent
pregnancy.
Brit. Med. J. 1, 1016-1018 (1978)
- 5.14 GOLDSTEIN, G. and K. ARULANANTHAM: Neural tube defect and
renal anomalies in a child with fetal alcohol
syndrome.
J. Pediatr. 93, 636-637 (1978)
- 5.15 GREGG, N.M.: Congenital cataract following german measles
in the mother.
Trans. ophthal. Soc. Austral. 3, 35 (1942)

- 5.16 HANSON, J.W., A.P. STREISSGUTH, and D.W. SMITH: The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis.
J. Pediatr. 92, 457-460 (1978)
- 5.17 HOLLSTEIN, K.: Das Schicksal der Frucht nach drohendem Abortus.
Zbl. Gynäk. 80, 16-21 (1958)
- 5.18 JAMES, W.H.: Clomiphene, anencephaly, and spina bifida (letter)
Lancet 1, 603 (1977)
- 5.19 JONES, K.L. and D.W. SMITH: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy.
Lancet 2, 999-1001 (1973)
- 5.20 JONES, K.L., D.W. SMITH, A.P. STREISSGUTH, and N.C. MYRIANTHO-POULOS: Outcome in offspring of chronic alcoholic woman.
Lancet 1, 1076-1078 (1974)
- 5.21 JUNG, H. und F.K. KLÖCK: Zur Prognose und Therapie der drohenden Fehlgeburt und die Ergebnisse nach erhaltener Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 461-475 (1967)
- 5.22 KRAUSS, A. und A.-K. SABBAGH: Blutungen in der Frühschwangerschaft bei einem Gesamtmaterial von 48017 Geburten.
Zbl. Gynäk. 93, 969-971 (1971)
- 5.23 KRONICK, J.B.: Teratogenic effects of ethyl alcohol administered to pregnant mice.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 124, 676 (1976)
- 5.24 LAMY, M. and J. FREZAL: The frequency of congenital malformations.
First Inter-Amer. Confer. on Congen. Defects
Los Angeles 1962. Session I
Philadelphia-Montreal: J.B. Lippincott (1963)
- 5.25 LARSSON, Y. and G. STERKY: Possible teratogenic effect of Tolbutamide in a pregnant prediabetic.
Lancet 2, 1424-1425 (1960)
- 5.26 LENZ, W.: Medizinische Genetik.
Stuttgart: G. Thieme 1979
- 5.27 McKEOWN, T.: Human malformations: Introduction.
Brit. Med. J. 1, 32 (1976)

- 5.28 McVICAR, I.: Antenatal of fetal abnormality; physical methods.
Brit. Med. J. 4, 32(1976)
- 5.29 MAJEWSKI, F.: Untersuchungen zur Alkohol-Embryopathie.
Fortschr. Med. 96, 2207-2213 (1978 a)
- 5.30 MAJEWSKI, F.: Pränatale postkonzeptionelle Schäden.
In: Bachmann, K.D., H. Ewerbeck, G. Joppich,
E. Kleihauer, E. Rossi und G.R. Stalder:
Pädiatrie in Praxis und Klinik Bd. I
Stuttgart-New York: G. Fischer
Stuttgart: G. Thieme 1978 b
- 5.31 MAU, G. und P. NETTER: Die Bedeutung von Blutungen in der
Frühschwangerschaft für das Kind.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1119-1124 (1972)
- 5.32 MEBERG, A., H. SANDE, O.P. FOSS, and J.T. STENWIG: Smoking
during pregnancy - effects on the fetus and
on thiocyanate levels in mother and baby.
Acta Paediatr. Scand. 68, 547-552 (1979 a)
- 5.33 MEBERG, A., P. HÅGÅ, H. SANDE, and O.P. FOSS: Smoking
during pregnancy - hematological observations
in the newborn.
Acta Paediatr. Scand. 68, 731-734 (1979 b)
- 5.34 MELNICK, M.: The etiologies of central nervous system
malformations.
In: Vinken, P.J. and G.W. Bruyn: Handbook of
Clinical Neurology Vol. 30 pp. 85-138
Amsterdam-New York-Oxford: North Holland 1977
- 5.35 MOORE, K.L.: The developing human. 2nd edition
Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders 1977
- 5.36 MURKEN, J.-D.: Vererbung und Krankheitsbereitschaft.
In: Keller/Wiskott: Lehrbuch der Kinderheil-
kunde (Hrsg.: Wiskott, A., K. Betke und
W. Künzer), 4. Aufl.
Stuttgart: G. Thieme 1977
- 5.37 NEUBERT, D.: Medikamentöse Noxen als Indikation zum
Schwangerschaftsabbruch.
Internist 19, 304-309 (1978)
- 5.38 NORA, J.J., A.H. NORA, A.G. PERINCHIEF, J.W. INGRAM,
A.K. FOUNTAIN, and M.J. PETERSON:
Congenital abnormalities and first-trimester
exposure to progestagen/oestrogen (letter)
Lancet 1, 313 (1976)

- 5.39 NOWACK, E.: Die sensible Phase bei der Thalidomid-Embryopathie.
Humangenetik 1, 516-536 (1965)
- 5.40 OSAKA, K., T. TANIMURA, A. HIRAYAMA, and S. MATSUMOTO:
Myelomeningocele before birth.
J. Neurosurg. 49, 711-724 (1978)
- 5.41 PSCHYREMBEL, W.: Praktische Geburtshilfe.
Berlin-New York: W. de Gruyter (1973)
- 5.42 RANTAKALLIO, P.: Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to the age of five.
Acta Paediatr. Scand. 67, 621-631 (1978)
- 5.43 RHODES, A.J.: Virus infections and congenital malformations.
First Internat. Congr. on Congen. Malform.
London 1960. Session III
Philadelphia-Montreal: J.B. Lippincott Co. 1961
- 5.44 ROOT, A.W., E.O. REITER, M. ANDRIOLA, and G. DUCKETT:
Hypothalamic - pituitary function in the fetal alcohol syndrome.
J. Pediatr. 87, 585-588 (1975)
- 5.45 SCHAFER, A.J.: Diseases of the newborn. 2nd edition Chapt.3
Philadelphia-London: W.B. Saunders 1975
- 5.46 SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Stuttgart-New York: F.K. Schattauer 1976
- 5.47 SEPPÄLÄ, M., N.C.R. RÄIHÄ und V. TAMMINEN: Ethanol elimination in a mother and her premature twins (letter)
Lancet 1, 1188 (1971)
- 5.48 SEVER, J.Z., J.B. HARDY, K.B. NELSON, and M.R. GILKESON:
Rubella in the Collaborative Perinatal Research Study
Amer. J. Dis. Child. 118, 123-132 (1969)
- 5.49 SINGH, M. and S. SINGHI: Possible relationship between clomiphene and neural tube defects.
J. Pediatr. 93, 152 (1978)
- 5.50 SMITHELLS, R.W.: Environmental teratogens of man.
Brit. med. Bull. 32, 27-33 (1976)
- 5.51 STIEVE, F.-E.: Strahlenexposition als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch.
Internist 19, 299-303 (1978)

- 5.52 TÖNDURY, G.: Embryopathien.
In: Hegglin, R., F. Leuthardt, R. Schoen,
H. Schwiegk und H.U. Zollinger: Pathologie
und Klinik Bd. XI S. 265-301
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962
- 5.53 VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
- 5.54 VOGEL, F., A.G. MOTULSKY: Human genetics: problems
and approaches
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1979
- 5.55 WALLNER, H., J. BREITNER und M. SCHMIDT: Analyse von
480 Geburten nach Blutungen in der Schwangerschaft.
MMW 18, 690-695 (1971)
- 5.56 WARKANY, J.: Environmental teratogenic factors.
First Internat. Confer. on Congen. Malform.
London 1960. Session III
Philadelphia-Montreal: J.B. Lippincott Co. 1961
- 5.57 WEINTRAUB, L.: Blutungen während der Organogenese
(erstes Schwangerschaftstrimester) und die
Entstehung von Mißbildungen der Frucht.
Zbl. Gynäk. 90, 767-772 (1968)
- 5.58 INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION:
Recommendations of the International
Commission on Radiological Protection,
ICR Publication 26.
Oxford-New York-Frankfurt: Pergamon Press 1977
Deutsch: Stuttgart: G. Fischer 1978

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W.Ch. Hecker,
daß ich die Arbeit in seiner Klinik anfertigen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Murken
für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlich
gewährte Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med.
A.Holschneider für seine Hilfe bedanken.

Lebenslauf

Am 23. Juni 1950 wurde ich als einziges Kind des Diplom-ingenieurs Horst Kroesch und seiner Ehefrau Trude, geb. Hornung, in Schwäbisch Hall geboren.

Nach der Einschulung 1957 wechselte ich 1961 an den humanistischen Zug des Gymnasiums bei St. Michael in Schwäbisch Hall und legte dort am 13. Juni 1969 das Abitur ab.

Im Herbst 1969 begann ich in der Mohren-Apotheke Schwäbisch Hall das 2-jährige Apothekenpraktikum, welches damals noch für das Pharmaziestudium vorgeschrieben war. Im Herbst 1971 endete dieses Praktikum mit der pharmazeutischen Vorprüfung, die ich am 3. September 1971 in Stuttgart bestand.

Das nächste halbe Jahr - bis zum Frühjahr 1972 - arbeitete ich als sog. "pharmazeutische Vorexaminierte" in der Mohren-Apotheke in Mainz.

Nach zwei Semestern Biochemie (SS 1972 + WS 1972/73) begann ich dann mit dem SS 1973 das Medizinstudium an der Universität Würzburg, welches ich ab dem SS 1974 in München fortsetzte.

Im Frühjahr 1975 bestand ich hier die Ärztliche Vorprüfung nach der neuen AOÄ, im Frühjahr 1976 folgte der 1. Teil, im Frühjahr 1978 der 2. Teil der Ärztlichen Prüfung.

Im praktischen Jahr durchlief ich die Fächer Kinderheilkunde und Kinderchirurgie in der Universitätskinderklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital, sowie Innere und Chirurgie im Städt. Krankenhaus München-Harlaching. Anschließend bestand ich am 26. April 1979 den letzten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Vier Tage danach kam unsere Tochter Maike, im Juni 1980 Claudia zur Welt.

Seit dem 6. August 1977 bin ich mit Dr. med. Karl Rosenhagen aus Krögerdorf verheiratet.

